

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 296

Recherches expérimentales sur la respiration des Globules rouges nucléés

(Influence de l'adrénaline, de l'acétylcholine,
de la thyroxine, de l'iode et
des sérums humains normaux et pathologiques)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 12 Juillet 1939

PAR

Henri JURAIN

Né le 7 Septembre 1914, à Roanne (Loire)

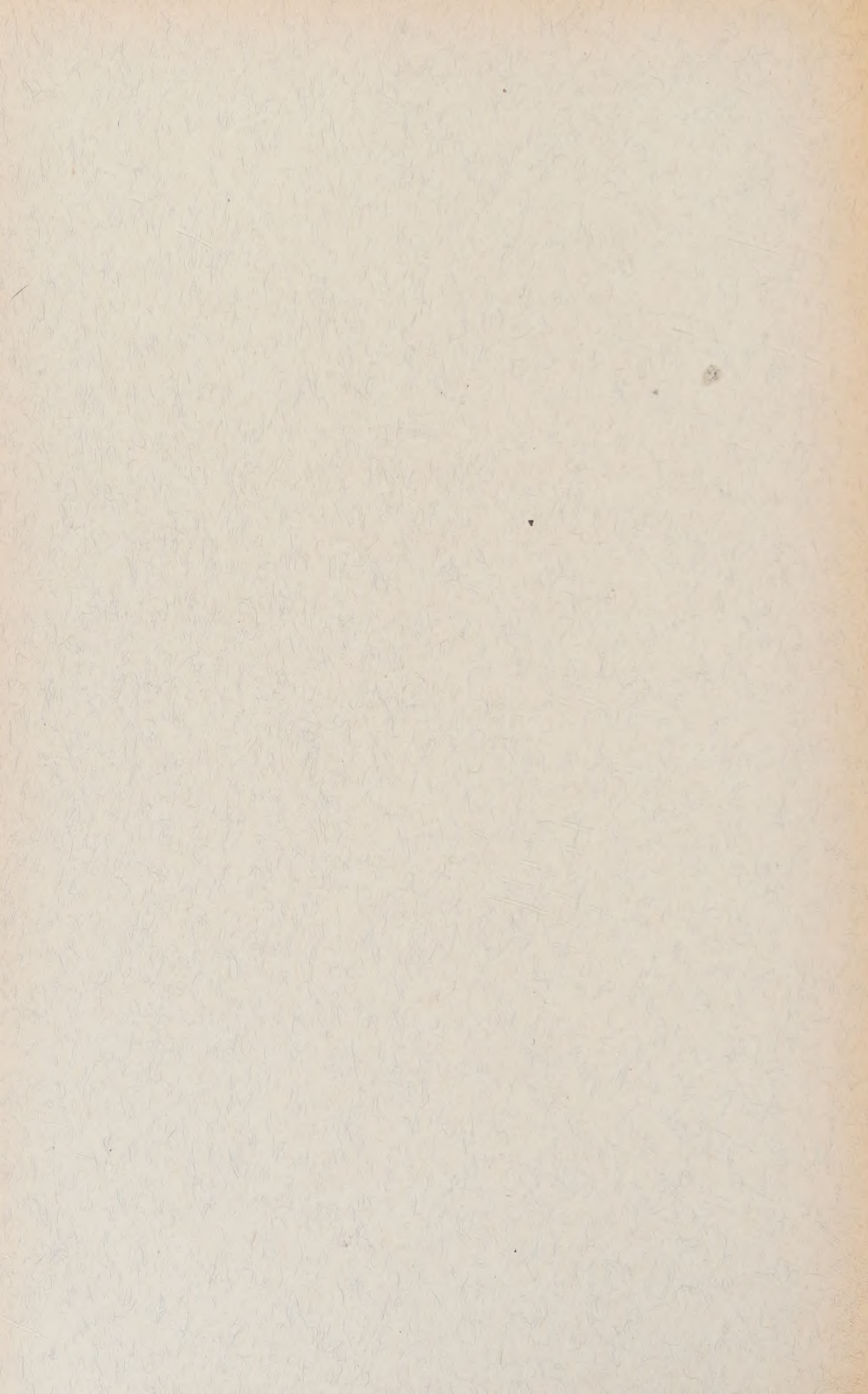


LYON

IMPRIMERIE DU « SALUT PUBLIC »

71, Rue Molière, 71

1939



**Recherches expérimentales
sur la respiration
des Globules rouges nucléés**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Recherches expérimentales sur la respiration des Globules rouges nucléés

(Influence de l'adrénaline, de l'acétylcholine,
de la thyroxine, de l'iode et
des sérums humains normaux et pathologiques)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 12 Juillet 1939

PAR

Henri JURAIN

Né le 7 Septembre 1914, à Roanne (Loire)



LYON

IMPRIMERIE DU « SALUT PUBLIC »

71, Rue Molière, 71

1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen.....	M. J. LÉPINE.
Assesseur.....	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. { FROMENT. SAVY.
Cliniques chirurgicales.....	{ PATEL. BERARD.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique.....	BONNET.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	FAVRE.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LÉPINE (J.).
Clinique médicale infantile.....	MOURIQUAND
Clinique gynécologique.....	COTTE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	REBATTU.
Clinique urologique.....	GIBERT.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....	TAVERNIER.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	COURMONT.
Clinique des maladies infectieuses.....	J. CHALIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS.
Chimie biologique et médicale.....	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART.
Anatomie.....	LATARJET.
Histologie.....	POLICARD.
Physiologie.....	HERMANN.
Pathologie interne.....	CORDIER.
Pathologie générale et thérapeutique.....	CADE.
Anatomie pathologique.....	J. F. MARTIN.
Chirurgie opératoire.....	SANTY.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	ARLOING (F.).
Médecine légale.....	Etienne MARTIN.
Hygiène.....	ROCHAUX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THÉVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAULT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	GREYSSEL	JOSSERAND	



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. PIERY, *Président.*

MM. HERMANN, CORDIER, ENSELME, *Assesseurs.*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage d'affectueuse
reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail nous voulons tout d'abord exprimer nos sentiments reconnaissants à nos Maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Nous remercions très respectueusement Monsieur le Professeur Piéry, Professeur d'Hydrologie thérapeutique et de Climatologie. Il nous fait aujourd'hui l'honneur de présider notre thèse et, nous ayant accueilli avec une extrême bienveillance, nous a donné toute facilité pour mener à bien ce travail.

Nos remerciements vont aussi à Monsieur le Doyen Lépine, Professeur de Clinique neurologique et psychiatrique, et à Monsieur le Professeur Savy, Professeur de Clinique médicale, qui ont bien voulu mettre à notre disposition leur service et nous ont permis de recueillir les éléments nécessaires pour mener à bien l'étude des sérums normaux et pathologiques, qui forment une des parties importantes de ce travail ; à Monsieur le Professeur Hermann, Professeur de Physiologie ; nous ressentons vivement l'honneur

qu'il nous fait en acceptant d'être aujourd'hui notre juge.

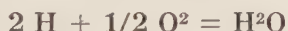
A Monsieur le Professeur Cordier, Professeur de Pathologie interne, Médecin des Hôpitaux, qui nous fait l'honneur d'être notre juge après nous avoir admis dans son laboratoire et nous avoir éclairé des conseils que lui suggérait sa haute compétence, nous exprimons, en le remerciant, nos sentiments d'admiration et de gratitude pour la bienveillance avec laquelle il nous a prodigué ses conseils autorisés.

Nous ne saurions trop remercier Monsieur le Professeur agrégé Enselme, chargé d'enseignement en Chimie biologique et en Hydrologie. Nous ne saurions trop dire tout ce que nous lui devons. C'est lui qui a été l'inspirateur de cette étude, et ce travail est le sien plus que le nôtre. Il a été pour nous le guide de tous les instants ; il a su être aussi le conseiller incomparable aux larges vues scientifiques, sachant faire régner autour de lui l'atmosphère la plus amicale. Nous sommes heureux, en le remerciant, de lui dire notre profond attachement et le souvenir inaltérable que nous conserverons toujours de notre présence au laboratoire.

Enfin, nous n'aurions garde d'oublier nos camarades travaillant avec nous au laboratoire ; ils nous ont souvent aidé dans notre travail et ont été pour nous plus que des collaborateurs, des amis.

LES FACTEURS DE L'OXYDATION

L'acte chimique le plus important de la cellule est certainement représenté par l'oxydation des molécules biologiques. Cette oxydation est aujourd'hui bien connue, éclairée qu'elle le fut, il y a quelques années par les travaux de Warburg, Wieland, Szent-Gyorgyi. On sait que le phénomène d'oxydation peut se ramener à une réaction de l'oxygène sur l'hydrogène, selon l'équation classique :



L'hydrogène est fourni par les aliments ; il est libéré des molécules alimentaires par des diastases : des déshydrogénases. L'oxygène est prélevé dans l'air et apporté aux tissus par l'hémoglobine.

Mais le phénomène est plus complexe, car il se présente deux difficultés.

D'une part, l'oxygène et l'hydrogène sont d'abord à l'état inactif, incapables de réagir l'un sur l'autre. Ils doivent donc être d'abord activés.

D'autre part, la réaction de l'hydrogène sur l'oxygène est extrêmement exothermique, elle libère 65.000

calories. Cette libération est trop brutale et provoquerait dans l'organisme des désastres.

Il existe tout un système de mise en réserve de l'oxygène et de l'hydrogène qui permet des libérations graduelles par stades, chaque stade ne libérant qu'une partie de l'énergie. Il va donc exister, pour l'oxygène comme pour l'hydrogène, tout un système d'intermédiaires qui, outre qu'ils permettent une libération progressive de ces corps, réalisent simultanément leur activation.

Du côté de l'oxygène, l'oxygène inactif apporté par l'hémoglobine aux tissus est transformé en oxygène actif par tout un système de molécules organiques à base de fer, dont le principal est le cytochrome de Keilin et auquel on peut rattacher accessoirement l'hémoglobine du muscle de Waston.

Du côté de l'hydrogène, l'hydrogène est d'abord capté par un certain nombre de molécules qui permettent ce transport anatomique d'un organe à un autre, sa mise en réserve et son activation, et qui le libèrent au moment nécessaire. Ces corps portent le nom de transporteurs d'hydrogène.

Ainsi se réalisent, par l'intermédiaire de ces deux systèmes, agissant l'un sur l'hydrogène, l'autre sur l'oxygène, des oxydations régularisées.

Par des mécanismes encore mal définis dans leurs détails, un certain nombre de facteurs vont jouer sur ces oxydations et en modifieront le rythme et l'intensité.

Nous pouvons d'ores et déjà classer ces facteurs en trois catégories :

1° Le milieu dans lequel se réalisent ces oxydations agit profondément sur elles. Il est probable qu'il constitue dans chaque cellule un « climat » qui leur est plus ou moins favorable et qui constitue une des caractéristiques chimiques principales de la cellule. Parmi ces facteurs cellulaires, la répartition des ions est certainement au premier plan. Il n'est donc pas indifférent de définir le rôle respiratoire de chacun des ions.

2° Le système neuro-végétatif agit, on le sait, par l'intermédiaire de substances chimiques sur les différentes cellules. On sait qu'il existe deux systèmes : l'un dit cholinergique agissant par l'intermédiaire de la choline et représentant la plus grande part de ce que l'on appelle le système para-sympathique, le second dit adrénergique et réalisant son action par l'intermédiaire de l'adrénaline, il réunit la plus grande part des nerfs groupés sous le nom de système sympathique.

En outre, on sait que dans ces systèmes les ions jouent un rôle ; c'est ainsi que les ions K^+ activeraient la choline et les ions H activeraient l'adrénaline.

3° Les agents chimiques sécrétés par des glandes à sécrétion interne, les hormones, jouent un rôle parfois de tout premier plan. Ils impriment généralement à toutes les cellules d'un même organisme un rythme respiratoire caractéristique de l'organisme considéré. Parmi eux l'hormone thyroïdienne est au premier plan. Afin d'éclairer le mécanisme d'action de ces différents agents, nous avons étudié leur acti-

tivité sur un tissu privé de nerfs et cependant respirant bien : les globules rouges nucléés des oiseaux. Nous avons utilisé pour cela l'appareil actuellement classique de Warburg, et nous avons successivement envisagé :

1° L'action d'un transporteur d'hydrogène : l'acide ascorbique ;

2° L'action des ions. Beaucoup ayant déjà été étudiés dans ce même laboratoire, nous nous sommes contenté d'employer ici un de ceux que nos prédécesseurs n'avaient pas utilisé pour leurs recherches : l'iode.

3° Les intermédiaires neuro-végétatifs : acétylcholine et adrénaline.

4° Une hormone ; l'extrait thyroïdien et sa fraction la plus active : la thyroxine.

5° En vue d'une synthèse, nous examinerons l'action respiratoire des sérums normaux et pathologiques.

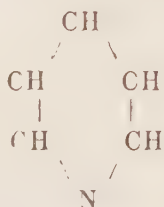
CHAPITRE PREMIER

ACTION DES TRANSPORTEURS D'HYDROGÈNE SUR LES GLOBULES ROUGES NUCLÉÉS

On a décrit un grand nombre de transporteurs d'hydrogène. Parmi eux, il convient de distinguer :

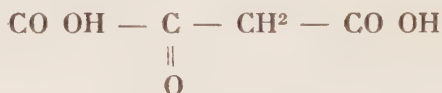
a) L'un d'eux est déjà parfaitement classique et bien connu de tous, c'est le glutathion découvert par Hopkins en 1921. Il s'agit d'un tripeptide dont on a pu réaliser la synthèse. L'élément fonctionnel de sa molécule est représenté par un groupement SH. Lorsque deux molécules de glutathion s'unissent, ce groupement perd son hydrogène et les deux molécules se fixent l'une à l'autre en utilisant le soufre : on a alors un groupement SS. En se réunissant ainsi, les deux molécules ont libéré leur hydrogène. Lorsqu'elles reviendront à la forme SH, elles seront obligées de prélever de l'hydrogène sur le milieu ambiant. La succession des formes SS et des formes SH fait comprendre que le glutathion puisse tour à tour prélever de l'hydrogène au milieu ambiant, le mettre en réserve, puis le restituer sous une forme active.

b) Un second système de transporteur d'hydrogène est formé par la co-enzyme de Warburg ou co-zimase de Von Euler. Il s'agit d'une molécule dérivée de la pyridine :

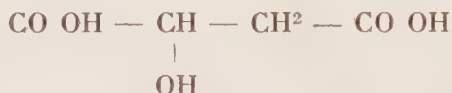


En examinant cette formule, on voit que le remplacement d'une double liaison (=) par deux atomes d'hydrogène permet à ce corps de fixer de l'hydrogène, de le mettre en réserve et de le restituer ensuite en reprenant sa double liaison.

c) De même Szent-Gyorgyi montre qu'il existe un système transporteur d'hydrogène formé par l'acide oxalacétique,



qui en représente la forme oxydée, et par l'acide malique qui en représente la forme réduite



d) De même, Szent-Györgyi montre la transformation possible de l'acide fumarique



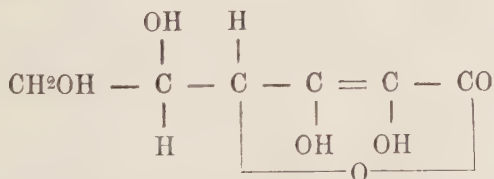
qui est la forme oxydée en acide succinique



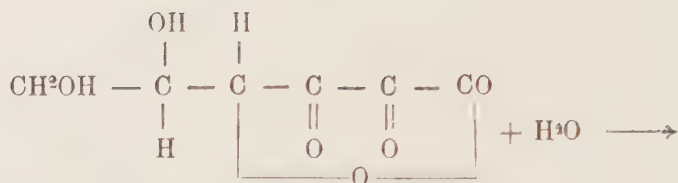
qui est la forme réduite de cet ensemble. Celui-ci constitue un transporteur d'hydrogène.

e) Plus importantes encore sont les molécules qui dérivent de la flavine. Warburg et Christiansen, en 1932, ont retiré un pigment jaune de la levure de bière, pigment très proche d'un autre pigment retiré par Kuhn et Szent-Györgyi du blanc d'œuf et du lait. La synthèse de ce dernier pigment, faite par Kuhn et Weigand, montre qu'il s'agit de la 6, 7 — diméthyl — 9 — (1 — l. arabytil) — iso-alloxazine. Cette molécule fixe l'hydrogène par le fait qu'elle contient une alloxazine.

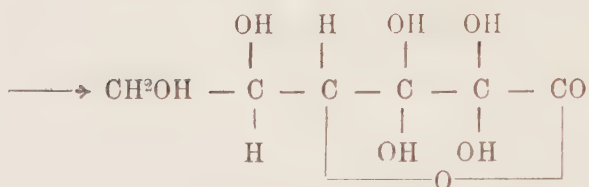
f) Enfin Szent-Györgyi nous a fait connaître un autre système centré autour de l'acide ascorbique. L'oxygène moléculaire agit tout d'abord sur une oxydase, celle-ci transforme l'acide ascorbique, en l'oxydant, en acide déhydro-ascorbique qui est la forme oxydée de ce transporteur d'hydrogène. Il devient alors apte à accepter deux atomes d'hydrogène en reprenant la forme acide ascorbique. Il la garde un certain temps puis les restitue en se réoxydant sous l'action couplée de l'oxygène et de son oxydase. Les formules ci-dessous rendent compte de ces transformations :



Acide ascorbique (forme réduite).



Acide déhydrascorbique (forme oxydée).



Acide dihydroxyascorbique

Pour nos expériences, nous avons utilisé l'acide ascorbique en nous plaçant essentiellement du point de vue de son action sur les oxydo-réductions. C'est donc sous cet aspect que nous allons examiner les données obtenues sur ce sujet antérieurement à nos recherches.

1° EVOLUTION DE L'ACIDE ASCORBIQUE EN SOLUTION

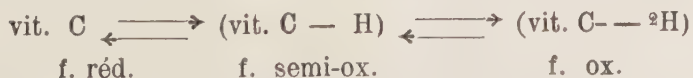
Des travaux de Szent-Györgyi et de Haworth, il résulte que l'acide ascorbique, en présence d'air ou d'oxygène, s'autoxyde en milieu de pH supérieur à 7.

Deux stades d'oxydation furent distingués en 1937 par H. Borsook, H. W. Davenport, C. Jeffreys et

R. C. Warner, en faisant une étude potentiométrique des oxydo-réductions dans les systèmes à base d'acide ascorbique : un premier stade physiologiquement réversible : acide ascorbique — acide déhydrascorbique, et un second stade irréversible se produisant à des pH supérieurs à 4 et à la température ordinaire pendant lequel l'acide déhydrascorbique se transforme en un composé plus acide et infiniment plus réducteur que l'acide ascorbique. Ce second produit, physiologiquement, n'a plus d'action antiscorbutique ; il prend naissance même en l'absence d'air et d'agents oxydants. Il n'est pas réduit par l'hydrogène sulfuré en liqueur acide ni par le glutathion en liqueur neutre ou alcaline.

Nous avons donné ci-dessus d'après Haworth, l'ensemble du système oxydo-réducteur réversible formé par la vitamine C et son dérivé d'oxydation, l'acide déhydrascorbique.

Cependant l'existence d'une troisième forme d'oxydation également réversible, intermédiaire entre l'acide ascorbique et l'acide déhydrascorbique fut envisagée en 1938 par Bezssonoff et M^{me} Woloszyn. Leur démonstration, reposant sur l'étude de l'absorption de l'oxygène par la vitamine C et de ses réactions colorées réversibles avec l'acide phosphomolybdique, conduit à penser qu'il existe un système total qui peut être ainsi schématisé :



Ce système réversible, passant par une semi-oxyda-

tion, se réalise aussi bien au pH 2,6 qu'au pH 6,64 qui est utilisé par les auteurs et semble indépendant des variations de pression d'oxygène réalisées à l'intérieur des vases servant à l'expérience.

Il semblerait néanmoins, si l'on augmente la concentration en acide ascorbique ou si l'on diminue la quantité d'oxygène disponible, que la réalisation de la forme semi-oxydée serait favorisée. Enfin, au pH 6,64 l'équilibre penche vers la forme semi-oxydée si on le compare à l'équilibre réalisé à pH 2,6. Son oxydabilité fait de l'acide ascorbique un corps extrêmement réducteur. Ses propriétés réductrices sont « sans seconde parmi les substances composées seulement de C, H et O ». En effet, même à l'obscurité et à froid, la liqueur de Fehling, le permanganate de potassium, le nitrate d'argent, alcalin, neutre ou même acide sont réduits immédiatement par lui.

Le principe de presque tous les dosages repose sur ce pouvoir réducteur extrêmement intense : Dosages iodométriques (Edlbacher et Jung), transformation du bleu de méthylène en sa leucobase (Martini et Bonsignore), réduction du 2,6 — dichlorophénolindophénol (Tillmans, puis Harris et Ray, Martius et von Euler, Emmerie et van Ekkelen, B. Ahmad, E. W. Mc Henry et Graham), réduction de l'acide monomolybdophosphotungstique (N. Bezssonoff, A. Delire et H. van Wien), réduction de l'acide phosphotungstique Gr. Medes), réduction d'un réactif sulfo-tungstique (A. Fujita, D. Iwatake et T. Miyata). Du point de vue analytique, MM. P. Manceau, A. Policard et M. Ferrand ont fait la critique de ces dosages.

Nous en retiendrons l'extrême généralité de l'effet réducteur produit par l'acide ascorbique lorsqu'il est sous sa forme réduite.

De même la méthode de dosage spectrophotométrique de N. Chevalier et M^{lle} Y. Choron est basée sur l'oxydation facile de l'acide ascorbique. Cette méthode différentielle étudie comparativement deux spectres obtenus, l'un sur un liquide d'extraction contenant de l'acide ascorbique, l'autre sur le même liquide, mais après que l'acide ascorbique a été détruit complètement par un rayonnement ultra-violet convenable.

La vitesse de la réaction d'oxydation, qui semble grande, a pu être suivie par la méthode spectrophotométrique. Dans une solution à 1/100.000 la transformation paraît presque totale après une heure à 37°.

D'après C. A. Mawson, l'oxydation serait extrêmement minime si la solution d'acide ascorbique était faite dans de l'eau plusieurs fois redistillée dans du verre et ne contenant pratiquement ni fer, ni cuivre. Les catalyseurs de la transformation seraient donc des traces de fer ou de cuivre.

En effet, Chevalier et M^{lle} Choron, ajoutant à la solution initiale d'acide ascorbique 1/100.000, 1/50.000 de cyanure de potassium, ont montré que la courbe spectrophotométrique ne se modifie pas après un séjour d'une heure à 37°, ce qui semble bien confirmer l'opinion de Mawson.

Par ailleurs, Chevalier et M^{lle} Choron ont montré que cette même solution d'acide ascorbique soumise

au rayonnement d'un tube à hydrogène à très grande puissance à pH 6, voit disparaître son absorption au fur et à mesure de la radiation, en 45 minutes environ.

Lorsque l'oxydation s'est faite de façon réversible, les agents réducteurs permettent d'obtenir à nouveau la forme réduite (Loureiro). En effet, Chevalier et M^{lle} Choron restaurent le spectre d'absorption de l'acide ascorbique oxydé en faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré dans leur solution, puis en chassant le gaz au moyen d'un courant d'azote. Ils retrouvent à 1 % près l'absorption initiale.

Nous voyons donc que *in vitro* l'acide ascorbique, étant abandonné, à lui-même s'autoxyde de façon réversible pour donner l'acide déhydrascorbique en passant vraisemblablement par un intermédiaire d'oxydation. Cette oxydation semble catalysée par le fer et le cuivre, elle est entravée par les solutions de cyanure, elle est accélérée par l'irradiation au moyen des rayons ultra-violets.

2° EVOLUTION DE L'ACIDE ASCORBIQUE AU CONTACT DU SANG

On sait que l'hémoglobine est une chromoprotéïde comportant un groupement protidique, la globine, qui appartient à la classe des histones, et un copule prostétique qui est un dérivé ferrugineux dans lequel le fer est à l'état ferreux bivalent.

Le terme « hoem » ou « hème » est employé par Anson et Mirsky pour désigner la portion non protidique, le copule prostétique de l'hémoglobine. Cependant, actuellement, pour désigner ce copule prostétique, on emploie deux termes différents : on l'appelle « hoem » lorsqu'il est sous la forme réduite (dans l'hémoglobine réduite) et on l'appelle « hématine » lorsqu'il est sous la forme oxydée (dans l'oxyhémoglobine). On appelle « hémochromogène » la combinaison d'un hoem avec une substance azotée.

R. Lemberg, B. Cortis-Jones et M. Norrie, étudiant des solutions contenant des hémochromogènes mélangés à de l'acide ascorbique et évoluant à 37°, ont montré que, d'une part, l'hémochromogène s'oxyde en un produit nouveau, le verdohémochromogène, pendant que, d'autre part, l'acide ascorbique s'oxyde en acide déhydrascorbique. En 10 minutes l'évolution est totale. La transformation de l'hémochromogène de la pyridine en verdohémochromogène comporterait un corps intermédiaire composé par une combinaison ferreuse du type hème $\text{—H}^2\text{O}^2\text{—}$ pyridine auquel serait peut-être adjoint l'acide ascorbique lui-même. L'hémochromogène se comporterait ainsi comme une oxydase de l'acide ascorbique. Ajoutant du glutathion au mélange précédent, ces mêmes auteurs ont vu que la transformation hémochromogène-verdohémochromogène n'est pas entravée, mais que la transformation de l'acide ascorbique en acide déhydrascorbique ne se produit plus.

Enfin Lemberg, Cortis-Jones et Norrie ont ajouté du glucose et de la glucose déshydrogénase au mé-

lange précédemment décrit, contenant de l'acide ascorbique, de l'hémochromogène pyridine et du glutathion : ils ont alors vu que l'oxydation de l'hémochromogène est couplée à l'oxydation finale du seul glucose.

D'autre part, il a été montré par M. Fischer que l'acide ascorbique est oxydé par l'oxyhémoglobine. Par contre, N. Berend affirme que toute la vitamine se trouve, dans la veine porte, à l'état réduit. Il faut noter que Fischer a fait des expériences *in vitro* sans addition de glutathion ou de produits voisins du glutathion.

En résumé, il faut donc penser que l'acide ascorbique ne s'autoxyde pas dans le sang. Cependant, Borsook, Davenport, Geffreys et Warner admettent que la réduction ne se réalise pas dans le sang, mais dans les tissus.

On doit donc alors se demander quel est l'effet des tissus sur l'oxydation de l'acide ascorbique.

D'après ce que nous avons vu plus haut, les organes, de même que le sang, contenant d'assez grosses doses de fer et des traces de cuivre, devraient agir en augmentant l'autoxydation de l'acide ascorbique. Cependant, il n'en est rien.

Green, en 1933, émit l'opinion que, dans les conditions de pH et d'oxydation des tissus vivants, la forme réduite de l'acide ascorbique devait être expliquée par la présence de quelque mécanisme anti-oxydatif.

Huszkak, en 1933, montra que les surrénales (médullo et cortico) produisent une substance qui empêche

la réduction du nitrate d'argent par l'acide ascorbique. Cette substance protectrice précipite par l'acétate de plomb.

En 1934, De Caro indiqua que, dans beaucoup de tissus animaux, il existe un tissu protecteur du même type que celui décrit par Green. Ce travail montre que l'acide ascorbique, placé dans un tampon de phosphate de soude à pH 7,5, reste inoxydé plusieurs heures en présence d'air s'il est mélangé avec des petites quantités de sang, de muscles, de foie, d'ovaires, de nerfs ou de glandes surrénales de cobayes normaux et scorbutiques. Le matériel protecteur peut être extrait par un tampon de phosphate, par de l'acide trichloracétique ou de l'alcool. Il n'est pas précipité par l'acétate de plomb ou le mercure. Même les extraits privés de glutathion réduit par traitement au mercure ont un pouvoir réducteur.

De Caro et Giani considèrent que des traces de glutathion oxydé ayant échappé à la précipitation jouent un rôle, mais ils pensent qu'il s'agit d'une substance responsable, différente de celle de Huszak. Dans ce rapport, il est montré que bien qu'aucune substance protectrice n'existe dans le jus de citron en dehors de son acidité, de petites traces de tissus d'animaux ou d'extraits de tissus, empêchent l'oxydation de l'acide ascorbique dans un tampon de phosphate M/30 à pH 7,4 après séjour à 37°. Il est à noter que cet effet protecteur agit plus en présence des tissus complets ; cependant, les extraits filtrés à travers une membrane de Bechhold maintiennent l'effet protecteur.

Les effets protecteurs des tissus sont imités par-

faitement par la cystine, la cystéine, le glutathion et H^2S . Les extraits traités par l'acétate mercurique retiennent seulement 1/100 de leur activité originale et en même temps ils perdent la plus grande partie de leur glutathion. Mais si un extrait de foie est chauffé pendant une heure au bain-marie bouillant, on voit que l'activité protectrice est réduite à 1/10 de sa valeur originale, sans que la teneur en glutathion soit changée. L'addition de iodacétate est sans effet sur les extraits hépatiques et donne des effets réduits sur l'action protectrice du glutathion. La dialyse, permettant l'obtention d'un produit sans glutathion, donne un effet protecteur.

Le glutathion semble bien être le facteur le plus important. Cependant il n'est pas le seul, comme De Caro et Giani le croyaient, puisque l'effet se produit encore lorsqu'il a été enlevé par la dialyse. La portion protectrice des extraits bouillis et des extraits obtenus avec l'acide trichloracétique doit être due au glutathion. Mais une partie de la substance protectrice n'est pas dialysable. Bien que certains groupes sulfhydriques, en petites traces, se montrent protecteurs, leur activité n'est pas forcément due aux groupes SH.

D'après De Caro et Giani, il existerait des différences considérables dans l'activité protectrice de la cystine et de la cystéine. Cependant, Mawson a montré que des quantités égales de ces composés ont des actions protectrices pratiquement égales. Ceci peut s'expliquer par un équilibre s'établissant entre cystine et cystéine.

Enfin, Abderhalden a montré que la tyrosine et l'adrénaline sont stabilisées contre toute oxydation par des traces d'acide ascorbique. Ceci a été confirmé par Heard.

Il semble bien que la plus grande part de l'acide ascorbique des tissus soit à l'état réduit. C'est cette portion que l'on dose lorsqu'on fait une simple extraction trichloracétique des tissus. Des résultats variables et souvent contradictoires ont été obtenus par les auteurs qui ont essayé de réduire par H^2S la portion de l'acide ascorbique qui pourrait être oxydée. Wieters aurait obtenu dans des préparations à base de foie une très sérieuse augmentation de l'activité réductrice, mais une oxydation a pu se produire pendant la préparation des extraits hépatiques. P. Manceau, Policard et Ferrand notent une très importante augmentation de l'activité réductrice des urines après traitement par H^2S et élimination de ce corps par l'azote, mais ces auteurs pensent très justement qu'il ne s'agit pas d'acide ascorbique réduit par le traitement, mais d'autres substances réductrices ayant pris naissance en même temps. Ils considèrent comme dangereux de réunir ainsi des produits non purifiés lorsque la méthode de Tillmans est utilisée ensuite.

3° L'ACIDE ASCORBIQUE ET LES TUMEURS

L'effet de l'acide ascorbique sur les tumeurs est d'un intérêt tout particulier, car depuis les travaux

de Warburg, on sait que les néoplasmes ont une vie d'un type essentiellement anaérobie, type d'autant plus poussé que le néoplasme est plus malin. Sur ce point nous notons plus particulièrement les résultats suivants :

D'après E. Boyland, nous voyons que, lorsque le cobaye est soumis à un régime scorbutigène, la teneur en acide ascorbique des tissus diminue même dans les tissus sarcomateux. L'injection d'acide ascorbique aux animaux carencés est suivie de la rétention sélective de cette substance dans les tissus qui en contiennent habituellement, plus spécialement les tissus sarcomateux.

D'autre part, D. L. Woodhouse montre que, chez la souris, le temps de latence entre le badigeonnage au goudron et l'apparition du cancer est inchangé lorsque les injections d'acide ascorbique sont pratiquées : la malignité de la tumeur est accrue, les tissus avoisinants présentent de larges régions nécrotiques.

Par ailleurs, l'action d'un certain nombre de complexes métalliques de l'acide déhydrascorbique, complexes ferro, ferrico-plombo-sodique et ferrico-baritico-sodique de l'acide déhydrascorbique sur des cancers humains, a été essayée par MM. Arloing, Morel et Jossierand. Ils ont obtenu un certain nombre d'améliorations et ont noté que si l'action d'un complexe commence à s'épuiser, cette action reprend si l'on substitue à ce produit un autre complexe renfermant le même métal fondamental que le premier. On voit que les résultats s'inscrivent souvent de façon contradic-

toire. D'autres exemples, puisés dans le domaine de la pathologie, pourraient nous conduire aux mêmes conclusions. Actuellement il semble important de définir les conditions dans lesquelles l'acide ascorbique agit comme excitant ou au contraire comme freinateur de la respiration tissulaire.

4° ETUDES PERSONNELLES CONCERNANT L'ACIDE ASCORBIQUE

L'action de l'acide ascorbique avait déjà été examinée dans ce même laboratoire par M^{lle} Simone Pétel, qui en a exprimé les résultats en 1937. Nous avons repris cette étude et nos conclusions sont les mêmes que celles de M^{lle} Pétel.

Voici d'ailleurs les détails de ces recherches :

1° ACTION SUR LES CELLULES NUCLÉÉES.

A. — Résultats antérieurs :

a) Milieu isotonique sans acide ascorbique : intensité respiratoire = 232.

Milieu isotonique avec acide ascorbique : intensité respiratoire = 271.

b) Milieu isotonique sans acide ascorbique : intensité respiratoire = 382.

Milieu isotonique avec acide ascorbique : intensité respiratoire = 408.

B. — Résultats personnels :

Nos recherches diffèrent de celles de Mlle Pétel en

ce que, au lieu d'utiliser une solution isotonique de chlorure de sodium comme milieu de suspension des globules rouges, nous utilisons du sérum de lapin. Nos résultats sont les suivants :

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 14 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acide ascorbique à 0,50 0/00 ; dénivellation, 25 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 28. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 14,24.
— Capacité O², avant : 9,83 %. — Capacité O², après : 8,7 %.

SERUM DE LAPIN ET ACIDE ASCORBIQUE

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 23,43.
— Capacité O², avant : 9,83 %. — Capacité O², après : 9,4 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acide ascorbique/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,79.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acide ascorbique à 0,50 0/00 ; dénivellation, 36 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 27,52.
— Capacité O², avant : 8,72 %. — Capacité O², après : 8,3 %.

SERUM DE LAPIN ET ACIDE ASCORBIQUE

O² Consommé : 72. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 41,28.
— Capacité O², avant : 8,72 %. — Capacité O², après : 8,45 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acide ascorbique/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,57.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 21 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acide ascorbique à 0,50 0/00 ; dénivellation, 33 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,85.
— Capacité O², avant : 8,45 %. — Capacité O², après : 8,52 %.

SERUM DE LAPIN ET ACIDE ASCORBIQUE

O² Consommé : 66. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 39,04.
— Capacité O², avant : 8,45 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acide ascorbique/Intensité respiratoire du sérum de lapin = **1,57**

EXPERIENCE IV

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 13 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acide ascorbique à 0,50 0/00 ; dénivellaton, 19 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 26. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 14,57.
— Capacité O², avant : 8,92 %. — Capacité O², après : 8,55 %.

SERUM DE LAPIN ET ACIDE ASCORBIQUE

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 21,30.
— Capacité O², avant : 8,92 %. — Capacité O², après : 8,72 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acide ascorbique/Intensité respiratoire du sérum de lapin = **1,46**.

2° ACTION SUR LES CELLULES ANUCLÉÉES.

Mlle Pétel avait observé que la respiration cellulaire spontanée peut être considérée comme pratiquement non mesurable ; l'acide ascorbique sous forme de son

dérivé, l'acide déhydroxyascorbique, a un effet nettement activant sur les échanges respiratoires des hématies anucléées, ces échanges étant dès lors aisément mesurables. Les résultats obtenus ont été les suivants :

Intensité respiratoire avec acide ascorbique :
91 — 94 — 169.

Intensité respiratoire sans acide ascorbique :
0 — 0 — 0.

CONCLUSION

Il apparaît donc clairement qu'un transporteur d'hydrogène tel que l'acide ascorbique est capable d'augmenter les oxydations dans les cellules nucléées et même dans les protoplasmas privés de noyau. C'est une action chimique directe sans l'intervention d'un phénomène purement biologique.

Lorsqu'on étudie systématiquement l'action de l'acide ascorbique sur les différents tissus, on trouve des résultats qui semblent contradictoires. C'est ainsi que Trintignac, dans sa thèse réalisée dans le même laboratoire que nous, a trouvé une action nettement réductrice dans les tissus osseux. Diverses explications pourraient être données de ces résultats contradictoires. La plus simple serait de penser que l'acide ascorbique, qui est un oxydo-réducteur, prendrait des formes diverses selon le milieu lui permettant de jouer, tantôt comme oxydant, tantôt comme réducteur.

CHAPITRE II

ROLE OXYDANT DES IONS

Nous nous contenterons de rappeler ici les travaux faits dans ce même laboratoire.

MM. M. Piéry, J. Enselme et Mlle S. Pétel, comparant, au moyen de l'appareil de Warburg, l'action respiratoire de certains ions sur les globules rouges nucléés, ont vu que les ions positifs se rangent, par rapport à leur action respiratoire, dans l'ordre croissant :



Ce groupe d'ions favorisant la respiration de façon croissante dans l'ordre indiqué. Enfin, si on les compare à l'ion Na^{+} pris comme base, on voit que les ions Ca^{++} et Fe^{+++} diminuent la respiration. Nous pensons que cette action est due à une diminution de la perméabilité cellulaire, due pour les ions Ca^{++} à un dépôt de sels insolubles (carbonate, oxalate, etc.), et pour les ions ferriques, action coagulante sur les protéines cellulaires.

Par contre, les ions Mg^{++} et K^{+} augmentent les respirations. Nous rapprochons ce fait de l'activité

de ces deux ions sur la glycogénolyse. On sait que l'effet de l'ion K^+ favorise la mutation : phosphocréatine + acide adénylique = acide adénosine triphosphorique, et que l'ion Mg^{++} favorise la mutation de l'acide phosphopyruvique + acide adénylique = acide adénosine triphosphorique.

ACTION DE L'ION IODE SUR LES ECHANGES RESPIRATOIRES TISSULAIRES

Nous avons essayé l'action de l'iodure de potassium sur les globules rouges nucléés de l'oie. Pour cela, nous avons fait des solutions de IK dans une solution isotonique de chlorure de sodium, et nous en avons ajouté 1 cc. aux globules rouges nucléés en suspension dans du sérum de lapin. Nous avons opéré avec des doses croissantes d'iodure de potassium et nos résultats ont été les suivants :

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 16 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et IK, 0 ctgr. 0002 ; dénivellation, 12 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 32. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 21,13.
— Capacité O², avant : 7,57 %. — Capacité O², après : 7,45 %.

SERUM DE LAPIN ET IK

O² Consommé : 24. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 15,38.
— Capacité O², avant : 7,8 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

Intensité respiratoire du Sérum de lapin et IK/Intensité respiratoire du Sérum de lapin = **0,72**.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et IK, 0 ctg. 0002 ; dénivellation, 19 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 27,58.
— Capacité O², avant : 8,7 %. — Capacité O², après : 8,5 %.

SERUM DE LAPIN ET IK

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 20,22.
— Capacité O², avant : 8,9 %. — Capacité O², après : 8,7 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et IK/Intensité respiratoire du sérum de lapin = **0,73**.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 27 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et IK, 0 ctg. 02 ; dénivellation, 32 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 31,56.
— Capacité O², avant : 8,57 %. — Capacité O², après : 8,44 %.

SERUM DE LAPIN ET IK

O² Consommé : 64. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 37,33.
— Capacité O², avant : 8,57 %. — Capacité O², après : 8,55 %.

Intensité respiratoire du Sérum de lapin et IK/Intensité respiratoire du sérum de lapin = **1,17**.

EXPERIENCE IV

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 25 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et IK, 0 ctg. 02 ; dénivellation, 31 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 33,37.
— Capacité O², avant : 7,49 %. — Capacité O², après : 7,51 %.

SERUM DE LAPIN ET IK

O² Consommé : 62. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 38,27
— Capacité O², avant : 8,1 %. — Capacité O², après : 8 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et IK / *Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 1,14.

EXPERIENCE V

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 15 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et IK, 0 ctg. 02 ; dénivellation, 19 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 30. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 20,83.
— Capacité O², avant : 7,2 %. — Capacité O², après : 7 %.

SERUM DE LAPIN ET IK

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 27,53.
— Capacité O², avant : 6,9 %. — Capacité O², après : 6,2 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et IK / *Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 1,36.

En conclusion, nous voyons que les petites doses de IK ont diminué le métabolisme du tissu, alors que des doses plus fortes l'augmentaient légèrement. Il s'agit, bien entendu, d'une action directe dans la-

quelle ni le système neuro-végétatif, ni le corps thyroïde n'ont pu intervenir.

Ces conclusions sont à rapprocher de celles obtenues par F. Hildebrandt au moyen de méthodes entièrement différentes. Cet auteur a étudié en effet l'action de IK sur les échanges respiratoires de l'animal tout entier. Ses résultats sont les suivants :

1° De petites quantités de IK (0,5-10 mmg.) provoquent chez des rats normaux une diminution importante du métabolisme qui dure plusieurs jours.

2° De plus grosses doses (30 à 50 mmg.) ont une action très toxique ; mais, si l'animal ne meurt pas immédiatement, elles provoquent une légère augmentation du métabolisme.

3° Des rats ayant été alimentés avec des extraits thyroïdiens sont beaucoup plus sensibles aux petites doses de IK (5 à 10 mmg.) qui provoquent une nette augmentation du métabolisme.

4° Enfin, chez des rats éthyroïdés, de petites doses de IK diminuent le métabolisme.

On voit donc, d'après ceci, que par des voies bien différentes nous sommes arrivés à des résultats absolument semblables à ceux de cet auteur.

CHAPITRE III

LES MÉDIATEURS CHIMIQUES DANS LA TRANSMISSION DES INFLUX DANS LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Nous devons rappeler ici brièvement, d'après Gley, ce que signifie l'expression « système nerveux autonome ».

« Le système nerveux sympathique est un système autonome, mais le système nerveux qu'on appelle communément aujourd'hui autonome est beaucoup plus étendu que le système sympathique. »

« Conformément aux idées de Langley, on peut désigner sous ce nom l'ensemble des fibres nerveuses centrifuges de caractère analogue à celui des fibres sympathiques, mais qui sont engagées dans des (nerfs sacrés), et qui, par ces voies, se rendent soit à nerfs craniens (moteur oculaire commun, facial, corde du tympan, pneumogastrique, etc.) ou rachidiens des muscles lisses, soit à des glandes ; et toutes, comme celles des nerfs sympathiques, passent par des ganglions. Aussi peut-on, avec Langley, considérer un vaste système nerveux autonome qui se subdivise en

système parasympathique, d'origine bulbaire ou sacrée, et système sympathique, d'origine médullaire. »

« Il résulte de ces faits et de ces considérations que l'expression « système nerveux autonome » signifie simplement système nerveux des glandes et des muscles involontaires ; c'est le système nerveux qui commande aux fonctions de la vie organique (vie végétative de Bichat) ; c'est la vieille conception de Bichat rajeunie et étendue. Nous savons que par ailleurs le mot autonome ne doit pas être pris dans un sens littéral ; le système autonome possède bien quelque indépendance, mais il fonctionne sous le contrôle du pouvoir central. »

Dès 1904, Elliott montra que l'adrénaline reproduit fidèlement les effets de l'excitation du sympathique et que la dégénérescence des fibres postganglionnaires sympathiques n'amène pas la suppression de la sensibilité des muscles lisses à l'adrénaline. Il écrivait : « l'adrénaline est peut-être le stimulant chimique libéré chaque fois que l'impulsion arrive à la périphérie. »

Par ailleurs, dès 1906, un certain nombre d'observateurs (Howel, Dixon) pensaient qu'une substance chimique active pouvait être elle aussi libérée par l'excitation du système parasympathique. En 1921, Loewi montra que dans un cœur inhibé par excitation vagale, il apparaît une substance chimique vagomimétique.

Depuis, ces faits n'ont fait que se confirmer ; mais, étant donné que certaines fibres sympathiques libèrent un médiateur acétylcholinique, Dale, en 1933,

a proposé d'appeler « cholinergique » toute fibre nerveuse qui agit par libération du médiateur de nature acétylcholinique, et « adrénergique » toute fibre qui libère le médiateur adrénalinique. Il convient de distinguer :

A — Le Médiateur acétylcholinique

Différents points sont à étudier :

I. — LES EXPERIENCES DE LOEWI.

Le point de départ de toutes ces expériences, c'est l'observation, faite par un grand nombre d'auteurs, qu'il existe des substances capables de mimer les effets de l'excitation du sympathique ou du parasympathique.

La démonstration de l'existence d'un intermédiaire chimique est donnée par l'expérience de Loewi.

Cet auteur, en 1921, a montré que si l'on perfuse un cœur de grenouille dont le vague est excité, on obtient un liquide qui diminue la fréquence (action chronotrope négative) et l'énergie (action inotrope négative) d'un autre cœur perfusé par ce liquide, comme l'excitation vagale elle-même le ferait. Le produit qui agit ainsi est désigné sous le nom de « Vagustoff » par Loewi.

Loewi rapporte cette expérience capitale en ces termes :

« J'ai choisi le cœur d'un animal à sang froid parce que l'expérience nécessite peu de liquide de perfusion ; donc, s'il y avait formation de substance à la suite de l'excitation, elle se trouverait à une certaine concentration qui permettrait de la déterminer. — Comme méthode, j'ai choisi la célèbre méthode des canules du cœur de Straub avec la modification suivante : le vague gauche est préparé en le laissant en contact avec le sinus et est posé en travers d'une électrode. Lorsqu'on humidifie le nerf et quand on suspend de temps en temps l'excitation pour faire reposer le cœur, le nerf reste excitable pendant plusieurs heures.

Le liquide de Ringer contenait 0,6 % NaCl, 0,01 % KCl, 0,02 % $\text{CaCl}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$, 0,05 % CO_3NaH . On a constamment introduit de l'oxygène. Les essais ont été exécutés en février et mars, principalement sur des grenouilles récemment capturées du genre *rana esculenta* (10 essais), *rana temporaria* (4 essais) et des crapauds ordinaires (4 essais).

Après que le cœur a été rincé plusieurs fois avec du Ringer, pour enlever le reste du sang, pendant un certain temps le Ringer reste inchangé, et à la fin de cette période (période normale), il est prélevé et conservé. Ensuite, pendant une période équivalente, le vague est excité électriquement avec de courtes interruptions. Chez les grenouilles, cette action produisait les deux réactions inotrope négative et chronotrope négative. On a également prélevé et conservé le liquide de la période d'excitation du vague. Après que le cœur a été reposé de l'excitation du vague, il a été

successivement irrigué avec les liquides des deux périodes : le liquide de la période normale n'avait pas d'action différente de celle du Ringer frais il était donc sans aucune influence. Mais lors de l'introduction du Ringer de la période d'excitation du vague, il se produisait très régulièrement une réaction inotrope négative ainsi qu'une réaction chronotrope négative. »

II. — EXTENSION DES RESULTATS DE CETTE EXPERIENCE.

Les résultats obtenus par cette expérience peuvent être étendus et prendre un aspect très général.

1° Tout d'abord, cette réaction observée sur des cœurs de batraciens peut être répétée avec succès dans toute la série des vertébrés. Cependant, comme le plus souvent on utilise comme vecteur du Vagusstoff, non un liquide de Ringer, mais le sang lui-même, une difficulté réelle surgit. Nous verrons que le Vagusstoff est détruit par une diastase contenue dans le sang. Il convient donc de tenir compte de cette destruction qu'enraye l'ésérine. *En respectant ces conditions, on a pu obtenir des résultats positifs chez le lapin, le chat, le chien, le cobaye (Granit et von Bonsdorff) (Feldberg et Kraye). Chez la tortue (Frias), il convient cependant dans ce cas de noter un résultat négatif avec du sérum artificiel (Hermann et Malméjac).*

2° On a étendu à d'autres organes les effets réalisés par le Vagusstoff ; pour cela, on envoie la solution dans les artères des organes étudiés. Des effets posi-

tifs ont été observés dans l'estomac (Brikman et von Dam, puis Ten Cate), dans l'intestin (Jendrassik et Viale).

3° Enfin, on a montré que le Vagusstoff peut être produit par l'excitation vagale de différents organes. C'est ainsi qu'on en a retrouvé dans le sang de l'estomac (Dale et Feldberg) du poumon (Thornton), dans l'humeur aqueuse, dans la sous-maxillaire après excitation de la corde tympanique. On en a retrouvé aussi après excitation des vaso-dilatateurs histaminiques (vaso-dilatateurs passant par les racines postérieures) et vaso-dilatateurs adrénergiques (des coronaires).

4° Le passage dans le sang du Vagusstoff est beaucoup plus discuté. Si on le rencontre fréquemment dans le sang éseriné, il est beaucoup plus inconstant dans le sang non éseriné : ce tissu contient en effet la diastase qui détruit le Vagusstoff. Cependant, dans certains cas, chez le cobaye en particulier, cette destruction est suffisamment lente pour permettre la transmission humorale depuis le cœur de la femelle enceinte jusqu'au cœur du fœtus lorsque l'on excite le vague du cœur de la mère (Hansen et Rech).

III. — NATURE CHIMIQUE DU VAGUSSTOFF.

La nature chimique du Vagusstoff semble aujourd'hui bien définitivement fixée : il s'agit de l'acétylcholine. Cependant, c'est après de longues discussions que les auteurs sont arrivés à cette conclusion aujourd'hui à peu près généralement admise :

1° Howell ayant, dès 1906, observé certaines ressemblances entre l'action du potassium et celle de l'excitation du vague, Loewi pensa d'abord que l'intermédiaire chimique était l'ion potassium. Contre cette opinion on peut cependant invoquer différents arguments très importants :

a) *Si l'on ajoute de l'atropine au liquide de perfusion, cette atropine n'empêche pas la production de Vagusstoff, mais inhibe son action sur les cellules. Par ailleurs, l'action des ions potassium n'est pas inhibée par l'atropine.*

b) *Le Vagusstoff se détruit rapidement et est soluble dans l'alcool, alors que les ions potassium n'ont pas ces propriétés.*

2° La teneur en choline du perfusat augmente pendant les périodes d'excitation vagale ; on a donc pu penser que le Vagusstoff était de la choline, mais la choline est inactive.

3° Dès 1922, Loewi pensa que le Vagusstoff était un ester de la choline et tout particulièrement de l'acétylcholine. En faveur de cette hypothèse, on peut invoquer les arguments suivants :

a) L'acétylcholine se rencontre dans le muscle cardiaque ; elle constitue actuellement le seul ester de la choline qui ait pu y être exactement défini (Dale et Dudley).

b) Les propriétés biologiques de l'acétylcholine et du Vagusstoff sont les mêmes ; en effet, tous deux :
— inhibent l'automatisme cardiaque ;
— provoquent des mouvements du tractus gastro-intestinal ;

- provoquent des vaso-dilatations ;
- provoquent une excitation de la glande sous-maxillaire ;
- provoquent une excitation de la sécrétion externe de pancréas ;
- rétrécissent le diamètre pupillaire ;
- contractent la vessie ;
- ont leurs effets abolis par l'atropine.

Il semble donc bien résulter de tous ces faits que le médiateur chimique est l'acétylcholine.

IV. — EVOLUTION DE L'ACÉTYLCHOLINE.

L'acétylcholine apparaît au moment de l'excitation vagale. Les conditions de son apparition sont encore difficiles à définir. Dudley montre que les méthodes d'extraction de l'acétylcholine des tissus donnent des quantités de produits très variables ; il est probable que ce produit est réalisé au moment de l'extraction en quantité variable, selon les conditions de cette extraction. On peut se demander dans quel état se trouve l'acétylcholine avant son apparition. On peut admettre qu'elle est sous une forme dissimulée, ce qui n'a pas d'ailleurs une signification bien nette puisque l'on ne connaît pas la formule exacte de ce produit.

L'ion potassium joue probablement un rôle dans son apparition. L'influx nerveux libérerait des ions potassium qui transformeraient l'acétylcholine dissimulée en acétylcholine active. Ces faits reposent sur les observations suivantes :

— le KCl à dose convenable fait apparaître de l'acétylcholine dans un perfusat de cœur (Beznak, 1934) et de ganglion cervical supérieur (Brown et Feldberg, 1935) ;

— l'ion potassium excite la sécrétion des cellules de la médullo-surrénale (Bacq et Rosenblueth, 1934) et excite les cellules ganglionnaires ;

— la lyse des globules rouges provoquent l'apparition brusque d'acétylcholine libre ; or, elle libère en même temps les ions potassium.

L'acétylcholine est instable. Dans la plupart des tissus se trouve une diastase ; la choline estérase, qui hydrolyse l'acétylcholine et restitue la choline ; cette diastase a les propriétés habituelles de ses agents, elle est inactivée à 56°, elle est inactivée aussi par les rayons ultra-violets et la lumière fluorescente.

Cette estérase se trouve dans le sang en quantité plus ou moins grande selon l'espèce. Importante chez l'homme, elle est très faible chez le chat.

Point capital pour l'expérimentation : l'ésérine inhibe ce ferment.

L'acétylcholine se trouve dans tous les tissus des vertébrés et aussi chez quelques invertébrés. On trouvera dans la thèse de science de Vincent (Lyon, 1938) tous les renseignements nécessaires à ce sujet.

V. — ETUDE DE L'ACÉTYLCHOLINE

Nous examinerons successivement :

1° Ses propriétés physiques.

L'acétylcholine est très soluble dans l'eau, ses cristaux à l'air libre deviennent rapidement déliquescents, elle est soluble en outre dans l'alcool éthylique, l'acétone, le chloroforme, l'acide acétique, l'acide trichloracétique, l'acide métaphosphorique. Elle est insoluble dans l'éther, la benzine.

2° Propriétés chimiques.

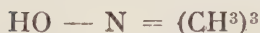
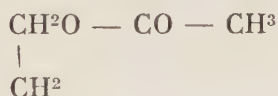
L'acétylcholine donne des composés insolubles avec l'acide phosphotungstique, l'acide silicotungstique, l'acide perchlorique, le chlorure de platine, le chlorure d'or.

Le sel de Reinecke (chromi-diammonio-tétrasulfocyanure d'ammonium) de formule $[\text{Cr} (\text{NH}_2)^2 (\text{SCN})^4] \text{NH}_4, \text{H}_2\text{O}$, insolubilise l'acétylcholine sous forme de « reineckate » :



Le réactif iodoioduré donne un précipité huileux brun foncé ne présentant jamais l'aspect cristallin de celui que donne la choline.

3° La formule de l'acétylcholine est la suivante :



4° Les principales propriétés biologiques sont les suivantes :

a) Des effets inhibiteurs sont réalisés sur le cœur, à petite dose on note les actions inotrope et chronotrop négatives que nous avons déjà étudiées ; avec

des doses plus fortes c'est l'arrêt du cœur en diastole.

Ces effets sont arrêtés par l'atropine, exagérés par l'ésérine. Ces mêmes effets inhibiteurs sont réalisés sur la pression sanguine qui s'abaisse.

b) Des effets de contraction :

Sur l'intestin dont le tonus s'élève et le péristaltisme augmente,

Sur l'utérus qui entre en contracture ;

Sur le muscle volontaire qui entre en contracture, cette action est plus accusée dans le muscle énérvé et est accentué par l'ésérine.

c) Des influences chimiques qui s'exercent :

Sur le métabolisme musculaire, une accélération de la glycolyse et une décomposition du phosphagène (Marnay et Nachmansohn).

Sur la glycémie, les injections d'acétylcholine se montrant hyperglycémiantes lorsqu'on l'injecte brusquement dans une veine. L'acétylcholine se montre, au contraire, hypoglycémiantes lorsqu'on l'introduit sous la peau, dans les muscles, ou lorsqu'on l'injecte lentement dans la circulation veineuse.

« L'action hyperglycémiantes des injections intra-veineuses brusques, ne provient pas toujours exclusivement de la décharge d'adrénaline qu'elles provoquent et peut encore s'observer après exérèse bilatérale des capsules surrénales. Il est vraisemblable que cette hyperglycémie est en rapport avec la mise en circulation, sous l'influence de l'acétylcholine, d'une substance hyperglycémiantes autre que l'adrénaline, telle que la sympathine ». (Agrel).

B — Le Médiateur adrenergique

Dès 1921, Lœwi qui utilisait le cœur de grenouilles et qui faradisait le tronc mixte vago-sympathique, s'aperçut que le Ringer du cœur transporté dans un autre cœur test, provoquait soit une accélération, soit une inhibition, soit encore un mélange de deux actions. Il admit l'existence de deux substances : un Vagusstoff libéré par les terminaisons vagues et un Acceleransstoff libéré par les terminaisons sympathiques.

Des confirmations de l'existence de ce médiateur ont été données par de nombreux auteurs. Lehmann en particulier perfuse un train postérieur de grenouille, il observe que l'excitation des nerfs sympathiques fait passer dans le perfusat une substance qui agit sur le cœur comme l'adrénaline et qui s'oxyde aisément.

Cannon et Bacq, en 1931, appellent cette substance sympathine et en donnent la définition suivante : la sympathine est la substance sympathicomimétique libérée dans le sang par l'excitation des fibres sympathiques postganglionnaires.

I. — EXTENSION DES RESULTATS DE CES EXPERIENCES

On a étendu à l'animal entier ces résultats :

L'expérience la plus importante à ce sujet est due à Cannon et à Bacq qui la rapporte en ces termes :

Chez le chat dont le cœur, les surrénales et le foie ont été énervés, dont la moelle épinière a été sectionnée au milieu du thorax (ou parfois chez le chat décérébré) l'excitation pendant 30 secondes des nerfs sympathiques distribués aux muscles pilomoteurs de la queue, provoque une accélération progressive du cœur énervé, accélération dont le maximum est atteint en deux ou trois minutes seulement et qui est suivie d'un retour graduel à la fréquence normale. Nous avons également observé dans les mêmes conditions une augmentation graduelle de la pression artérielle et aussi une augmentation de la sécrétion de la glande sous-maxillaire énervée. Ces phénomènes ne peuvent être attribués qu'au passage dans le sang d'une substance sympathicomimétique -- la « sympathine » -- puisque, si on empêche le retour vers le cœur du sang de la partie postérieure de l'animal, il ne se produit pas, ou très peu d'accélération cardiaque. La sympathine peut être libérée aussi bien par l'excitation du nerf splanchnique (après exclusion des surrénales, bien entendu), ou des nerfs hypogastriques sortant du ganglion mésentérique inférieur.

II. — NATURE CHIMIQUE DE LA SYMPATHINE

Un grand nombre d'auteurs admettent que la sympathine est identique à l'adrénaline.

Elliot et Bacq ont défendu cette idée. Bacq l'expose dans les termes suivants :

1° Le médiateur libéré par les nerfs adrénergiques est l'adrénaline.

« Les travaux analysés dans le chapitre précédent fournissent de nombreux faits tendant à prouver que le médiateur adrénalinique n'est autre que l'adrénaline. La commune origine embryonnaire des cellules de la médullo-surrénale et des cellules ganglionnaires sympathiques vient encore renforcer cette idée, a priori défendable, que le médiateur adrénalinique est identique à l'adrénaline lévogyre naturelle (voir notamment Costa, 1927).

Des récentes observations que j'ai faites en collaboration avec H. Fredericq (1934-1935) sont venues apporter à cette idée une confirmation expérimentale très nette. Nous avons étudié quantitativement la sensibilisation cocaïnique de la membrane nictitante du chat à l'excitation sympathique (c'est-à-dire l'action du médiateur adrénalinique), à l'adrénaline lévogyre naturelle, à l'adrénaline dextrogyre et à une série d'amines dérivées du catéchol (épinépine, artérénol, adrénalone) dont l'action sur la membrane nictitante est fort semblable à celle de l'excitation sympathique [sympathicomimétiques parfaits, Bacq (1934)]. Nous avons observé que le coefficient de sensibilisation est le même pour l'adrénaline lévogyre et pour l'excitation nerveuse. La courbe représentant à la fois l'action de doses variées d'adrénaline lévogyre et d'un nombre varié de stimuli supramaximaux appliqués sur le sympathique cervical, se déplace après cocaïnisation sans que les points qui représentent l'action de l'adrénaline s'écartent de ceux qui mar-

quent les effets de l'excitation sympathique. Au contraire, les effets de l'épinine (méthylaminoéthylcatéchol) et de l'artérénol (aminoéthanolcatéchol) sont beaucoup plus puissamment sensibilisés que ceux de l'excitation nerveuse ; ceux de l'adrénalone le sont moins. Les effets de l'adrénaline dextrogyre, eux aussi, ne sont pas parallèles à ceux de l'excitation nerveuse ; ils sont différemment sensibilisés par la cocaïne et ils ne peuvent se mettre sur la même courbe que ceux de l'excitation nerveuse et de l'adrénaline lévogyre.

En somme, cette étude quantitative détaillée permet d'affirmer que le médiateur adrénalinique n'est ni l'épinine ni l'artérénol, ni l'adrénalone, ni l'adrénaline dextrogyre. L'adrénaline lévogyre est, de toutes les substances sympathicomimétiques connues, la seule qui possède une action physiologique strictement parallèle à celle du médiateur libéré par les fibres adrénergiques (Bacq et H. Fredericq, 1935). Nous n'avons donc aucune raison pour ne pas admettre l'identité de l'adrénaline lévogyre et du médiateur libéré par les nerfs adrénergiques.

Une nouvelle propriété du médiateur adrénalinique peut être mise en évidence par l'étude des antioxygènes (Bacq, 1935). Ces corps étudiés du point de vue chimique par Moureu et Dufraisse, sont susceptibles de prendre un grand intérêt en biologie et tout particulièrement en physiologie du système nerveux autonome. En effet, ainsi que je l'ai montré, des antioxygènes comme le pyrogallol ou la pyrocatechine qui, « in vitro », retarde l'autoxydation de l'adréna-

line, sensibilisent fortement « in vivo » le muscle lisse, non seulement à l'adrénaline mais aussi à l'excitation des nerfs adrénargiques. Ainsi se trouve démontré le fait que le médiateur adrénalinique se détruit par oxydation.

2° Le nature de la sympathine est fixée ainsi par Bacq, s'appuyant sur une hypothèse de Cannon et Rosenblueth.

Dans un premier type d'expériences, on injecte, dans une veine de chat décapité, une forte dose de cocaïne et anesthésiée au dial, les mouvements de la membrane nictitante et de l'utérus. Le premier test répond à l'adrénaline par une contraction, le second par une inhibition. La sympathine libérée par la stimulation des nerfs duodéno-hépatiques provoque une forte contraction de la membrane nictitante et une faible inhibition de l'utérus ; si on répète la stimulation après section des nerfs duodénaux, on n'observe plus que l'effet sur la membrane, c'est-à-dire l'effet excitateur. A ce moment, une dose d'adrénaline, injectée par voie intraveineuse ou sécrétée par la surrénale, et reproduisant exactement la contraction de la membrane, inhibe aussi le tonus de l'utérus. Cette expérience typique, confirmée d'ailleurs par d'autres observations, est interprétée de la façon suivante : l'excitation du sympathique du foie libère une substance purement excitatrice, purement contracturante. Au contraire, l'excitation des nerfs duodénaux inhibiteurs libère une substance inhibitrice. Autrement dit, M (médiateur adrénalinique ou adrénaline) + E (substance excitatrice cellulaire hypo-

thétique) = par combinaison chimique M E ou sympathine E ; M + I (substance inhibitrice cellulaire hypothétique) = M I ou sympathine I.

III. — PROPRIETES DE LA SYMPATHINE

La sympathine donne la réaction de Viale, comme l'adrénaline, mais aussi comme la plupart des polyphénols.

Son spectre d'absorption dans l'ultraviolet coïncidé avec celui des polyphénols.

C — Répartition des fibres adrénergiques et cholinergiques dans l'innervation sympathique postganglionnaire des divers organes

Bacq, en 1935, a donné le tableau suivant qui résumait les connaissances du moment sur la nature du médiateur :

1° Sympathique cervical :

Dilatateur de la pupille chez le lapin et le chien = Adrénaline (Bacq). — Vasoconstricteur de la langue chez le lapin et le chien = Adrénaline (Bain). — Vasodilatateur de la face chez le lapin et le chien = choline (Euler et Gaddum). — Sécréteur de la glande salivaire chez le chat = Adrénaline (Cattel, Wolff

et Clark). — Moteur de la membrane nictitante chez le chat = Adrénaline (Bacq et H. Fredericq).

2° *Sympathique viscéral thoracique et abdominal :*

Accélérateur du cœur chez la grenouille = adrénaline (Loewi) ; chez le chat = Adrénaline (Cannon et Rosenblueth) ; chez le lapin et le chien = Adrénaline (Rylant). — Vasomoteur du foie chez le chat = adrénaline (Cannon et Rosenblueth). — Constrictor de la rate chez le chien et le chat = adrénaline (H. Fredericq et Bacq). — Inhibiteur de l'intestin chez le lapin = Adrénaline (Finkleman). — Moteur des organes génitaux internes (nerfs hypogastriques) chez le chat = adrénaline (Cannon et Bacq). — Vasomoteurs péniens (nerfs hypogastriques) chez le chien = Choline en grosse majorité (Bacq).

3° *Sympathique sacré :*

Pilomoteurs de la queue chez le chat = Adrénaline (Cannon et Bacq). — Vasoconstricteur du pénis chez le chien = Adrénaline (parfois rares fibres choline) (Bacq). — Vasoconstricteur des artères des pattes postérieures chez le chat = Adrénaline (Bacq et Brouha) ; chez la grenouille = adrénaline (Lehmann). — Vasodilatateur des pattes postérieures (responsable du phénomène de Sherrington) chez le chat = Choline (Hinsey et Cutting) ; chez le chien = Choline (Bülbring et Burn). — Sécréteur des glandes sudoripares chez le chat = Choline (Dale et Feldberg) ; chez le cheval = adrénaline (?) (Dale et Feldberg) ; chez le mouton = adrénaline (?) (Bacq).

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans le but d'éclairer l'action de ces intermédiaires neuro-chimiques, nous avons recherché l'action de l'adrénaline et l'action de l'acétylcholine sur la respiration des globules rouges nucléés. Nos résultats sont les suivants :

Le thermostat contient 4 cc. de solution d'adrénaline au 1/10.000°.

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 15 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/10.000°; dénivellation, 29 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 30. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,10.
— Capacité O², avant : 8,77 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 58. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 33,06
— Capacité O², avant : 8,77 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline / *Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 1,93.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin; dénivellation, 18 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/10.000°; dénivellation, 32 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 36. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,32
— Capacité O², avant : 7,4 %. — Capacité O², après : 6,9 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 64. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 42,10.
— Capacité O², avant : 7,6 %. — Capacité O², après : 7,1 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/Intensité respiratoire et adrénaline = **1,72**.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 27 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/10.000^e ; dénivellation, 43 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 31,54.
— Capacité O², avant : 8,56 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 86. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 49,89.
— Capacité O², avant : 8,62 %. — Capacité O², après : 7,8 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/Intensité respiratoire du sérum de lapin = **1,58**.

EXPERIENCE IV

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 39 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/10.000^e ; dénivellation, 71 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 78. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 33,21.
— Capacité O², avant : 11,74 %. — Capacité O², après : 11,2 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 142. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 60,48.
— Capacité O², avant : 11,74 %. — Capacité O², après : 10,9 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/Intensité respiratoire du sérum de lapin = **1,82**.

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 15 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/100.000° ; dénivellation 19 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 30. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,10.
— Capacité O², avant : 8,77 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 21,66.
— Capacité O², avant : 8,77 %. — Capacité O², après : 8,1 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,26.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 18 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/100.000° ; dénivellation, 23 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 36. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,32.
— Capacité O², avant : 7,4 %. — Capacité O², après : 6,9 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 46. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 33,55.
— Capacité O², avant : 7,6 %. — Capacité O², après : 7,1 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,37.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 27 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/100.000° ; dénivellation, 34 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 31,54.
— Capacité O², avant : 8,56 %. — Capacité O², après : 7,9 %.

SERUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 68. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 39,44.
— Capacité O², avant : 8,62 %. — Capacité O², après : 7,6 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/*Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 1,25.

EXPERIENCE IV

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 39 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'adrénaline au 1/100.000^e ; dénivellation, 42 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 78. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 33,21.
— Capacité O², avant : 11,74 %. — Capacité O², après : 11,2 %.

SERUM DE LAPIN ET ADRENALINE

O² Consommé : 84. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 35,77.
— Capacité O², avant : 11,74 %. — Capacité O², après : 11,3 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et adrénaline/*Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 1,08.

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 27 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au 1/100.000^e et ésérine ; dénivellation, 35 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,10.
— Capacité O², avant : 11,2 %. — Capacité O², après : 11,3 %.

SERUM DE LAPIN ET ACETYLCHOLINE

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 31,25.
— Capacité O², avant : 11,2 %. — Capacité O², après : 10,9 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,29.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 23 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au 1/100.000^e et éserine ; dénivellation, 32 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 46. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 16,05.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 13,9 %.

SERUM DE LAPIN ET ACETYLCHOLINE

O² Consommé : 64. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 22,33.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 14,1 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,39.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au 1/100.000^e et éserine ; dénivellation, 35 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 35,55.
— Capacité O², avant : 6,75 %. — Capacité O², après : 6,1 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ACÉTYLCHOLINE

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 51,62.
— Capacité O², avant : 6,78 %. — Capacité O², après : 6,3 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,45.

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 27 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au 1/10.000^e et ésérine ; dénivellation, 29 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 54 : *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,10.
— Capacité O², avant : 11,2 %. — Capacité O², après : 11,3 %.

SÉRUM DE LAPIN ET ACÉTYLCHOLINE

O² Consommé : 58. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25,85.
— Capacité O², avant : 11,2 %. — Capacité O², après : 11,4 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,07.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 23 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au 1/10.000^e et ésérine ; dénivellation, 25 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 46. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 16,05.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 13,9 %.

SERUM DE LAPIN ET ACETYLCHOLINE

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,41.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après :
14,5 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/In-
tensité respiratoire du sérum de lapin = 1,08.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au
1/10.000^e et ésérine ; dénivellation, 27 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 35,55.
— Capacité O², avant : 6,75 %. — Capacité O², après :
6,1 %.

SERUM DE LAPIN ET ACETYLCHOLINE

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 39,82.
— Capacité O², avant : 6,78 %. — Capacité O², après :
6,2 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/In-
tensité respiratoire du sérum de lapin = 1,12.

EXPERIENCE IV

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 35 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et 1 cc. d'acétylcholine au
1/1.000^e et ésérine ; dénivellation, 23 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25,18.
— Capacité O², avant : 13,90 %. — Capacité O², après :
13,2 %.

SERUM DE LAPIN ET ACETYLCHOLINE

O² Consommé : 46. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 16,18.
— Capacité O², avant : 13,90 %. — Capacité O², après :
14,3 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et acétylcholine/In-
tensité respiratoire du sérum de lapin = 0,64.

Conclusion. — Nos expériences nous conduisent aux conclusions suivantes :

1° L'adrénaline en solution concentrée, augmente fortement la respiration des globules nucléés. En solution dix fois plus diluée, l'augmentation est plus faible.

2° L'acétylcholine en concentration faible augmente nettement la respiration (de 25 à 50 % environ). En solution dix fois plus forte, l'augmentation devient insignifiante ; à forte concentration, il y a une diminution.

En résumé, lorsque l'on prend des concentrations convenables, on obtient avec l'adrénaline et l'acétylcholine une augmentation des échanges respiratoires des globules nucléés.

Cette conclusion nous paraît logique, c'est l'expression chimique du travail que doit effectuer la cellule sous l'action de l'intermédiaire chimique né de l'excitation nerveuse. Ainsi le médiateur chimique joue un rôle d'excitant des oxydations, rôle chimique qui correspond à son action mécanique ou sécrétoire.

CHAPITRE IV

ACTION DES EXTRAITS THYROÏDIENS ET DE LA THYROXINE SUR LES ECHANGES CELLULAIRES

On sait classiquement que les extraits thyroïdiens et la thyroxine augmentent les échanges respiratoires. Dans le but d'éclairer le mécanisme d'action de ces facteurs, nous avons réalisé les expériences suivantes :

1° Nous avons essayé l'action de la thyroxine directement additionnée à des globules rouges nucléés dont la respiration a été étudiée avec l'appareil de Warburg.

2° Nous avons, toujours avec l'appareil de Warburg, comparé la respiration des globules rouges plongés dans du sérum de lapin normal avec celle des mêmes globules rouges plongés dans le sérum des mêmes lapins, mais après que ceux-ci eurent reçu une injection d'extrait thyroïdien.

3° Nous avons étudié la respiration des globules rouges nucléés suspendus dans du sérum de sujets atteints de maladie de Basedow et nous l'avons comparée à la respiration de ces mêmes globules plongés dans du sérum de sujets normaux.

I. — RESPIRATION DES GLOBULES ROUGES NUCLEES EN PRESENCE DE THYROXINE

Dans les expériences suivantes, nous avons opéré en mettant 4 gouttes de solution de thyroxine par cuve.

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 28 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et thyroxine ; dénivellation, 30 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 56. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 26,66
— Capacité O², avant : 10,5 %. — Capacité O², après : 10,2 %.

SERUM DE LAPIN ET THYROXINE

O² Consommé : 60. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 28,84.
— Capacité O², avant : 10,4 %. — Capacité O², après : 10,3 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et thyroxine / *Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 1,08.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 21 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et thyroxine ; dénivellation, 19 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 18,75.
— Capacité O², avant : 11,2 %. — Capacité O², après : 10,8 %.

SÉRUM DE LAPIN ET THYROXINE

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 16,96.
— Capacité O², avant : 11,2 %. — Capacité O², après : 10,6 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et thyroxine/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 0,90.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et thyroxine ; dénivellation, 25 mm.

SÉRUM DE LAPIN

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 20,11.
— Capacité O², avant : 11,3 %. — Capacité O², après : 10,8 %.

SÉRUM DE LAPIN ET THYROXINE

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 21,36.
— Capacité O², avant : 11,7 %. — Capacité O², après : 11,9 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et thyroxine/Intensité respiratoire du sérum de lapin = 1,06.

EXPERIENCE IV

Cuve I. — Sérum de lapin ; dénivellation, 20 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin et thyroxine ; dénivellation, 19 mm.

SERUM DE LAPIN

O² Consommé : 40. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 18,51.
— Capacité O², avant : 10,8 %. — Capacité O², après : 9,9 %.

SERUM DE LAPIN ET THYROXINE

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,63.
— Capacité O², avant : 10,8 %. — Capacité O², après : 10,5 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin et thyroxine / *Intensité respiratoire du sérum de lapin* = 0,95.

Conclusion. — On voit que la thyroxine n'a aucune action sur la respiration des globules rouges nucléés, il n'y a, dans ce cas, aucune intervention possible du système nerveux. C'est une action cellulaire directe. Nous devons noter que des résultats semblables avaient été obtenus avec les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions, sur des érythrocytes d'oie, par Anselmino, Eishler, et Schlossman.

Ce résultat est en contradiction avec les faits classiques. On admet généralement une augmentation du métabolisme de base chez les animaux traités par des extraits thyroïdiens ou par de la thyroxine. On a classiquement, en effet, les résultats suivants.

II. — ACTION DE LA THYROXINE ET DES EXTRAITS THYROÏDIENS SUR UN ORGANISME TOTAL

Des expériences nombreuses ont été faites sur des animaux très différents afin de voir l'action de la thyroxine et des extraits thyroïdiens :

En introduisant dans le sac à air de l'œuf de poule une très petite quantité de thyroxine, Hanan a obtenu une hyperproduction de gaz carbonique chez l'embryon de poulet. De même chez le pigeon, on a une augmentation du métabolisme qui ne dépasse pas d'ailleurs 37 %.

Chez la souris thyroïdectomisée, il y a une légère diminution de la production de gaz carbonique. L'administration de substance thyroïdienne provoque aussi une augmentation du gaz carbonique.

Chez le rat, la thyroïdectomie diminue considérablement le métabolisme de base qui, d'après Hildebrandt, redeviendrait normal après 3 ou 4 semaines. L'injection répétée de 1 mmg. de thyroxine ramène le métabolisme à sa valeur.

Chez le lapin, la diminution du CO_2 et de H_2O provoquée par thyroïdectomie est compensée par ingestion de thyroïde.

Chez le chien, Kommerel a obtenu une augmentation du métabolisme de base de 30 % après ingestion de 5 gr. de thyroïde sèche pour un animal de 12 kilos.

Chez le cobaye, la difficulté des mensurations est extrême, par suite, admettons-nous généralement, de la très grande instabilité du système neuro-végétatif.

Enfin, chez l'homme : tout d'abord chez le myxoedémateux, après de nombreuses expériences, on a vu qu'il fallait 12 à 14 mmg. de thyroxine pour maintenir à la valeur normale le taux du métabolisme diminué de — 40 %. Il est à noter que la thyroxine ne présente son maximum d'action métabolique que vers le huitième jour après une injection unique. Chez l'homme normal, les dérivés thyroïdiens déterminent une augmentation du métabolisme moindre que chez l'homme myxoedémateux ; la quantité minimale de glande sèche nécessaire pour élever le métabolisme de l'homme normal serait de 0 gr. 2.

En résumé, l'administration de dérivés thyroïdiens a pour effet d'augmenter les échanges respiratoires chez les animaux mammifères et chez l'homme.

Cependant, il convient de noter que souvent l'action est très retardée et qu'elle n'est pas aussi forte qu'on pourrait le croire à première vue : elle dépasse rarement 30 %.

On peut se demander comment il convient d'interpréter cette opposition. Différentes réponses viennent à l'esprit. Nous allons les discuter actuellement.

III. — ACTION DES EXTRAITS THYROIDIENS APRES PASSAGE DANS LE CORPS D'UN ANIMAL

On peut se demander si la thyroxine n'est pas modifiée au niveau des tissus après qu'elle a été sécrétée par le corps thyroïde. Elle subirait ainsi dans la portion extra-thyroïdienne de l'organisme des modifications qui la rendraient active directement sur la cellule. On peut penser que dans ce cas, une portion de cet extrait activé se retrouverait au niveau du sérum. On peut même se demander si ce sérum n'est pas un milieu d'activation. Afin d'affirmer ou de vérifier cette hypothèse, nous avons essayé l'action d'un sérum de lapin ayant reçu de l'extrait thyroïdien et aussi l'action des sérums de sujets Basedowiens. Dans les deux cas nos résultats ont été négatifs.

A) — Action du sérum d'animaux ayant reçu des extraits thyroïdiens.

Dans les expériences suivantes, nous avons prélevé du sang aux lapins par ponction cardiaque, puis nous leur avons injecté 60 ctg. d'extrait thyroïdien. Deux heures après l'injection, nous leur avons de nouveau fait une prise de sang et nous avons comparé les deux sérums.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

EXPERIENCE I

Cuve I. — Sérum de lapin avant l'injection ; dénivellation, 22 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin après l'injection ; dénivellation, 21 mm.

SERUM DE LAPIN AVANT L'INJECTION

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 23,10.
— Capacité O², avant : 9,5 %. — Capacité O², après : 8,9 %.

SERUM DE LAPIN APRES L'INJECTION

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 22,10.
— Capacité O², avant : 9,5 %. — Capacité O², après : 9,2 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin après l'injection/Intensité respiratoire du sérum de lapin avant l'injection = **0,96**.

EXPERIENCE II

Cuve I. — Sérum de lapin avant l'injection ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin après l'injection ; dénivellation, 25 mm.

SERUM DE LAPIN AVANT L'INJECTION

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 26,48.
— Capacité O², avant : 9,07 %. — Capacité O², après : 9 %.

SERUM DE LAPIN APRES L'INJECTION

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 27,68.
— Capacité O², avant : 9,03 %. — Capacité O², après : 9,5 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin après l'injection/Intensité respiratoire du sérum de lapin avant l'injection = **1,05**.

EXPERIENCE III

Cuve I. — Sérum de lapin avant l'injection ; dénivellation, 19 mm.

Cuve II. — Sérum de lapin après l'injection ; dénivellation, 18 mm.

SÉRUM DE LAPIN AVANT L'INJECTION

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 21,71.
— Capacité O², avant : 8,75 %. — Capacité O², après : 8,43 %.

SÉRUM DE LAPIN APRES L'INJECTION

O² Consommé : 36. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 20,64.
— Capacité O², avant : 8,72 %. — Capacité O², après : 8,54 %.

Intensité respiratoire du sérum de lapin après l'injection/Intensité respiratoire du sérum de lapin avant l'injection = **0,95**.

— Les mêmes lapins ont reçu quotidiennement pendant 10 jours une injection de 0 gr. 20 d'extrait thyroïdien.

Puis leur sérum ayant été étudié avec l'appareil de Warbreg, il n'a provoqué aucune augmentation de l'intensité respiratoire des hématies nucléées.

Conclusion. — Nos résultats sont donc négatifs.

B) — Action du sérum de sujets atteints de maladies de Basedow.

Nos résultats sont les suivants :

SERUM FEMME DE 28 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 28 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 36 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 58 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 34,92.

— Capacité O², avant : 6,3 %. — Capacité O², après : 6,5 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 56. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 47,86.

— Capacité O², avant : 5,85 %. — Capacité O², après : 6,1 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,37.

SERUM FEMME DE 52 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 32 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 21 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 35 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,41.

— Capacité O², avant : 8,60 %. — Capacité O², après : 8,55 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 30,88.

— Capacité O², avant : 9,30 %. — Capacité O², après : 9,32 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,26.

SERUM FEMME DE 44 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 19 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 17 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 22 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 34. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,2.
— Capacité O², avant : 9,85 %. — Capacité O², après : 9,7 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 22,3.
— Capacité O², avant : 9,85 %. — Capacité O², après : 9,62 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,24**.

SERUM FEMME DE 63 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 34 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 38 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 58 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 76. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 37,68.
— Capacité O², avant : 10,8 %. — Capacité O², après : 10,8 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 116. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 52,72.
— Capacité O², avant : 11 %. — Capacité O², après : 10,7 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,37**.

SERUM FEMME DE 72 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 27 %

Syphilitique. — Albumine : 0,51.

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 18 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 27 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 36. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25.
— Capacité O², avant : 7,2 %. — Capacité O², après :
7 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 43,74.
— Capacité O², avant : 6,9 %. — Capacité O², après :
7,1 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respi-
ratoire du sérum physiologique = 1,74.

SERUM FEMME DE 47 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 55 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 45 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 101 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 90. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 75,62.
— Capacité O², avant : 5,95 %. — Capacité O², après :
5,8 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 202. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 157,81.
— Capacité O², avant : 6,40 %. — Capacité O², après :
6,40 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respi-
ratoire du sérum physiologique = 2,08.

SERUM FEMME DE 36 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 33 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 46 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 60 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 92. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 40,70.

— Capacité O², avant : 11,3 %. — Capacité O², après : 11,9 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 120. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 51,28.

— Capacité O², avant : 11,7 %. — Capacité O², après : 11,7 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,25.

SERUM FEMME DE 69 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 37 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 20 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 32 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 40. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 32,25.

— Capacité O², avant : 6,20 %. — Capacité O², après : 6,18 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 64. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 55,65.

— Capacité O², avant : 5,75 %. — Capacité O², après : 5,70 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,72.

SERUM FEMME DE 32 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 47 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 22 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 38 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25,70.

— Capacité O², avant : 9,28 %. — Capacité O², après : 9,28 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 76. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 40,90.

— Capacité O² avant : 9,29 %. — Capacité O², après : 8,95 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,59.

SERUM FEMME DE 35 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 35 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 37 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 49 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 74. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 48,10.

— Capacité O², avant : 7,69 %. — Capacité O², après : 8,2 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 98. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 63,06.

— Capacité O², avant : 7,69 %. — Capacité O², après : 7,50 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,31.

SERUM FEMME DE 24 ANS

Maladie de Basedow

Métabolisme de base augmenté de 24 %

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 35 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 57 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 77,4.

— Capacité O², avant : 4,50 %. — Capacité O², après : 3,9 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 114. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 126,6.

— Capacité O², avant : 4,52 %. — Capacité O², après : 4,9 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique / *Intensité respiratoire du sérum physiologique* = **1,60**.

Conclusion. — Si l'on compare le sérum pathologique au sérum artificiel, on voit que les valeurs des intensités respiratoires oscillent entre les chiffres extrêmes de 1,24 et 2,08.

Dans un chapitre ultérieur, nous montrerons que si l'on compare les sérums de sujets normaux à des sérums artificiels, on obtient des variations qui oscillent entre les deux chiffres extrêmes de 0,94 à 1,88.

On peut donc en conclure que le sérum de Basedowien n'est pas plus actif sur les globules rouges nucléés que les sérums de sujets normaux.

En résumé, la première hypothèse que nous avons proposée nous paraît donc devoir être abandonnée. Les vérifications doivent cependant encore être faites avec des extraits d'organes d'animaux thyroïdiés.

IV. — **ROLE DU SYSTEME NEURO-VEGETATIF**

On peut se demander si la thyroxine n'agit pas par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. On aurait ainsi une chaîne qui pourrait s'établir d'après les termes suivants : la thyroxine exciterait le sympathique qui produirait plus d'adrénaline, laquelle augmenterait les échanges intra-cellulaires.

A) — En faveur de cette opinion, nous devons noter les observations suivantes :

1° Abderhalden et Wertheimer pratiquant une injection de tartrate d'ergotamine chez un rat rendu hypermétabolique par la thyroxine, constatent qu'une ou deux heures après cette injection, l'action de la thyroxine sur la production de gaz carbonique est supprimée. Cette inhibition d'action est plus durable que l'action hypométabolique qu'aurait engendré l'ergotamine injectée en dehors de la thyroxinisation.

L'action de la thyroxine est donc neutralisée par l'action de l'ergotamine. Cet antagonisme se manifeste aussi bien chez le rat sensibilisé à l'action de la thyroxine par un régime pauvre en glucides et riche en protides, que chez le rat rendu moins sensible à cette action par un régime riche en glucides.

Ces recherches ont donc amené à conclure que la thyroxine agit sur le métabolisme cellulaire par la voie du sympathique.

2° Les organes qui contiennent des fibres terminales du système neuro-végétatif et qui, par là, se dis-

tinguent des globules rouges nucléés, augmentent leur respiration dans l'appareil de Warburg en présence de thyroxine. Ceci a été démontré par Reinwein et Singer qui opéraient sur du tissu hépatique.

B) — Par contre, nous avons, contre cette hypothèse, un certain nombre d'arguments cliniques que nous pouvons résumer ainsi :

1° Dans la maladie de Basedow, chacun sait que coexistent deux syndromes : *a)* un syndrome d'hypersympathicotonie marqué par de l'exophtalmie, du tremblement, de l'insomnie, de l'excitation psychique, des crises de diarrhée, des crises de sueur, de la lenteur digestive et des crises de palpitation cardiaque.

b) Un syndrome métabolique marqué par de l'amaigrissement, un pouls qui au repos, à jeûn, en dehors des crises de tachycardie, reste constamment au-dessus de la normale. Enfin, de la boulimie, et surtout une augmentation du métabolisme de base variant entre + 20 et + 150 %.

Si le syndrome métabolique dépendait du syndrome hypersympathicotonique, ils seraient inséparables et proportionnels l'un à l'autre. Or, en fait, tous les cliniciens savent que le syndrome d'hypersympathicotonie ne présente parfois aucune proportionnalité avec le syndrome métabolique. On peut voir dans certains goîtres Basedowifiés graves avec une forte augmentation du métabolisme de base, un syndrome sympathique insignifiant.

Inversement, dans l'hypersympathicotonie pure, on

peut noter un syndrome hypersympathicotonique très complet avec un métabolisme de base normal.

Nous ne rapportons pas d'observations pour ces faits trop classiques.

2° Par ailleurs, on peut voir des syndromes d'hypersympathicotonie s'accompagnant de diminutions très notables du métabolisme de base. Ces faits qui ont pu être discutés semblent cependant indubitables à cause de leur rareté.

Nous croyons devoir en rapporter dix observations qui nous sont fournies par Monsieur le Professeur Agrégé Enselme.

Dans tous ces cas, le métabolisme de base a été pratiqué avec un soin minutieux et on ne peut penser à une erreur de technique.

OBSERVATION N° 1

Jeune homme de 12 ans, taille 1 m. 60, poids 42 kg. Surface 1 m² 40.

Le père du malade et deux tantes ont de très gros goitres. On note :

1° Un corps thyroïde augmenté;

2° Une tendance à engraisser, de la frilosité, de l'asthénie, une pâleur excessive avec bouffissures du visage. Parfois de l'albuminurie, pas de troubles des phanères, un pouls à 80 régulier.

Le métabolisme de base est de 46 — normal 50. Abaissement de 7 %.

3° Des signes d'hypersympathicotonie avec insomnies, tremblements, énervement.

OBSERVATION N° 2

Jeune fille de 13 ans, taille 1 m. 52, poids 45 kg. Surface 1 m² 40.

Mère hépatique. Tante goitreuse.

Il s'agit d'une enfant ayant présenté depuis plusieurs années une insuffisance hépatique, marquée par une hépatomégalie, des douleurs au niveau du foie, des crises de vomissement avec acétonurie, des épistaxis. Le tout a été très amélioré par une cure à Vichy.

La malade présente actuellement une tendance nette à l'obésité pour laquelle elle consulte. On observe :

1° Une insuffisance thyroïdienne marquée par :

Une asthénie surtout matutinale avec courbature rendant impossible tout effort, pas de frilosité, pas de troubles des phanères, pas de bouffissure du visage, mais un pouls constamment à 60, et une difficulté spéciale à fixer l'attention.

Le métabolisme de base de 35,5. Normal 45. Abaissement de 21 %.

En outre, on croit pouvoir rapporter à ce syndrome un aplatissement de la plante des pieds accompagné par une insuffisante ossification constatée à la radiographie.

2° Un syndrome d'hypersympathicotonie marqué par des colères faciles avec exophtalmie au moment de la colère, des crises de diarrhée, des crises de sueur, par contre, la malade dort bien et n'a pas de tremblement.

OBSERVATION N° 3

Jeune fille de 14 ans, taille 1 m. 56, poids 60 kg. Surface 1 m² 59.

L'hérédité de la malade paraît particulièrement chargée. On note en effet :

1° Une hérédité diabétique chez l'arrière-grand'mère et la grand'mère de la malade;

2° De l'obésité chez le grand-père et le père de la malade, ainsi que chez une de ses sœurs qui, à l'âge de 26 ans pèse 120 kg.;

3° De Basedowisme chez une de ses sœurs qui subit une

thyroïdectomie et qui garde un métabolisme de + 16 %, après cette intervention.

La malade consulte pour un goitre et une tendance à l'obésité. Elle ne présente aucun signe de diabète, mais :

1° Le corps thyroïde est nettement hypertrophié;

2° La malade est asthénique. Elle est moins brillante en classe depuis deux ans, malgré de réels efforts. Elle présente de l'indolence et de la difficulté à retenir. La face est bouffie, le teint pâle, une scoliose très légère.

Le métabolisme de base est de 31. Normal : 44. Abaissement de 29 %.

3° Pas d'exophtalmie, pas de tremblement, des colères très faciles avec un caractère insupportable, quelques crises diarrhéiques.

Evolution. — Un an après la malade qui a pris des extraits thyroïdiens ressent une sérieuse amélioration, elle est moins pâle, suis mieux en classe, son goitre a diminué, mais malgré un régime sévère elle continue à engraisser.

OBSERVATION N° 4

Jeune fille de 19 ans, taille 1 m. 53, poids 52 kg. Surface 1 m² 48.

Pas d'antécédent héréditaire notable.

Cette jeune fille consulte pour des troubles de règles. Celles-ci après être apparues à l'âge de 11 ans, se sont arrêtées à l'âge de 17 ans définitivement. Elles n'ont repris qu'une seule fois à la suite d'administration de prolans. On ne note pas de troubles des caractères sexuels secondaires. Il y a deux ans, la malade a fait une phase d'anémie avec une pâleur extrême et amaigrissement de 20 kg. Depuis, elle a repris de 10 kg. La malade présente une céphalée parfois très vive, surtout marquée dans la région temporale et une légère hémianopsie.

En outre, on note :

1° Une insuffisance thyroïdienne marquée par de la lassitude, de la frilosité, des engelures, des crevasses et à certaines périodes une chute abondante des cheveux. Le pouls est à 68. Le corps thyroïde cependant n'est pas perceptible.

Le métabolisme de base est de 30. Normal : 38. Abaissement de 23 %.

2° Un syndrome hypersympathicotonique marqué par des troubles psychiques, des colères fréquentes et violentes, de l'impatience et de l'énervement et des crises de sueur fréquentes et abondantes.

OBSERVATION N° 5

Femme de 30 ans, taille 1 m. 64, poids 53 kg. Surface 1 m² 57.

Parmi les antécédents héréditaires, on note :

1° Un goitre chez une grand'tante et une exophtalmie chez une grand'mère ;

2° Une obésité très marquée chez une sœur ;

Cette malade a des antécédents personnels tuberculeux pulmonaires très nets, mais à présent cicatrisés. On note :

1° Corps thyroïde normal ;

2° De la frilosité, de l'asthénie, un pouls à 72, pas de troubles des phanères, pas de bouffissure du visage ;

Métabolisme de base : 31. Normal : 37. Abaissement 16 %.

3° Un syndrome hypersympathicotonique marqué par un tremblement discret, une nervosité très marquée, des crises de diarrhée et des crises de cœur, des digestions très lentes.

OBSERVATION N° 6

Femme de 30 ans, taille 1 m. 68, poids 65 kg. Surface 1 m² 74.

Dans les antécédents héréditaires on note un goitre chez une tante.

Chez cette malade on trouve réunis :

1° Un petit goitre ;

2° Un syndrome d'hypothyroïdie marqué par une tendance à engraisser, quelques troubles des phanères, une bouffis-

sure du visage avec pâleur, cependant pas de frilosité et pas d'asthénie. Le pouls est à 84.

Le métabolisme de base 31. Normal : 37. Abaissement de 15 %.

Un deuxième métabolisme fait quelques jours après, donne :

Métabolisme de base : 34. Normal : 37. Abaissement 8 %.

3° Un syndrome hypersympathicotonique marqué par du tremblement, de la nervosité avec colère et des crises de sueur. Par contre, pas d'exophtalmie, pas de crises de diarrhée.

La malade est normalement réglée, elle est mère de deux enfants normaux.

OBSERVATION N° 7

Homme de 40 ans, 1 m. 75, 77 kg. Surface 1 m² 93. Pas d'antécédent héréditaire à part un rhumatisme articulaire aigu chez le père originaire de Louhan (Saône-et-Loire).

Enfance normale.

Il y a quatre ans, étant à Cannes, le malade fait une poussée fébrile à 40° pendant 4 jours, le corps thyroïde à ce moment est douloureux, le foie est gros et douloureux, et le malade présente un léger ictère. Le malade guérit rapidement, mais il persiste :

1° Un syndrome hépatique marqué par des lenteurs digestives, une cellulite extrêmement pénible ;

2° Un syndrome génital marqué par une frigidité absolue ;

3° Un syndrome d'hypothyroïdie marqué par de la frilosité, une lassitude matutinale importante, quelques troubles des phanères (ongles cassants), un pouls à 68, une tendance à engraisser, par contre, pas de pâleur, pas de bouffissure du visage.

La palpation du corps thyroïde montre deux petits adénomes cachés derrière la fourchette sternale, mais que fait apparaître la déglutition.

Métabolisme de base : 32,5. Normal : 38,5. Abaissement de 18,4 %.

4° Un syndrome hypersympathicotonique marqué par des

insomnies, des inquiétudes, des crises diarrhéiques et quelques palpitations. Par contre, pas d'exophtalmie, pas de tremblements, pas de crises sudorales.

Evolution. — A la suite d'un traitement par la thyroxine, le malade s'est senti moins las, moins frileux, la frigidité n'a pas été améliorée, le pouls est resté aux environs de 70, mais le malade a présenté quelques palpitations.

OBSERVATION N° 8

Femme de 42 ans, taille 1 m. 58, poids 57 kg. Surface : 1 m² 56.

Colibacillose datent de 17 ans, épisodes aiguës, alternant avec des périodes d'asthénie.

Actuellement :

1° Corps thyroïde normal ;

2° Très frileuse, asthénie très marquée. Chute nette des cheveux, lenteur intellectuelle.

3° Crise de tachycardie, quelques extrasystoles, le pouls est normalement à 102 le matin à jeûn. Dyspnée d'effort très importante, pas d'exophtalmie, tremblements, quelques crises de diarrhée et des crises sudorales. T.A. : 100/60.

Le métabolisme de base est de 30. Normal : 36. Abaissement 16 %.

OBSERVATION N° 9

Femme de 43 ans, poids : 72 kg., taille : 1 m. 63. Surface : 1 m² 77.

Cette malade présente :

1° pas de goitre familial ;

2° une frilosité très marquée, de l'asthénie, une hypothermie constante aux environs de 36, une tendance à l'obésité, de la bouffissure du visage, une chute abondante des cheveux, une perte de la mémoire et une fatigue intellectuelle très marquée, un pouls à 72.

Métabolisme de base 32. Normal 36. Abaissement de 10 %.

3° Angoisse, insomnies, crises diarrhéiques, crises sudorales nocturnes.

OBSERVATION N° 10

Femme de 58 ans; taille : 1 m. 56, poids : 53 kg. Surface : 1 m² 51.

La maladie a débuté il y a quatre ans, par un syndrome hypersympathicotonique. La malade reçoit à ce moment là un peu de diodotyrosine qui l'améliore légèrement. En outre elle présente des troubles d'acroasphyxie des quatre extrémités. On note :

1° Pas de goître;

2° Un amaigrissement de 2 kg. en un an; pas de frilosité, mais une lassitude très nette plutôt marquée le matin, une instabilité intellectuelle, pas de troubles des phanères, pas de bouffissure ni de pâleur du visage.

Le métabolisme de base : 31. Normal : 35. Abaissement de 8 %.

3° On note cependant une exophtalmie très ancienne, pas de tremblements, des insomnies, des colères faciles, pouls à 72, pas de tachycardie.

Conclusion. — On voit que la thyroxine utilisée directement ou indirectement, après passage dans un organisme, est inactive sur la respiration d'un tissu dont le principal caractère est d'être privé de toute connection nerveuse. Nous apportons donc là un argument nouveau à l'hypothèse émise déjà par Abderhalden et Wertheimer qui pensent que la thy-

roxine agit sur le métabolisme cellulaire par la voie du sympathique.

Cependant, à cette hypothèse, basée sur des faits d'expériences, nous croyons devoir opposer des faits cliniques et nous apportons des preuves supplémentaires de la dissociation qui semble se révéler à l'observation des malades entre le syndrome métabolique et le syndrome hypersympathicotonique. Devant une telle opposition, entre les résultats de diverses méthodes d'étude, nous croyons plus prudent de ne pas conclure immédiatement et de poursuivre nos recherches.

CHAPITRE V

ACTION DES SERUMS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES SUR LA RESPIRATION DES HEMATIES NUCLÉÉES

Comme nous l'avions déjà fait dans un chapitre précédent, à propos des sérums de sujets atteints de la maladie de Basedow, nous avons étudié ici l'action d'un certain nombre de sérums de sujets normaux et pathologiques.

Comme point de comparaison des sérums humains étudiés, nous avons pris la solution isotonique de chlorure de sodium à 9 0/00, à laquelle nous avons rapporté toutes nos mesures.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 62 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 58 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 124. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 60. —

Capacité O², avant : 10,26 %. — Capacité O², après : 10,2 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 116. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 56,50.
— Capacité O², avant : 10,26 %. — Capacité O², après : 10,26 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 0,94.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 69 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 74 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 138. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 61,06.
— Capacité O², avant : 11,30 %. — Capacité O², après : 11,31 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 148. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 61,66.
— Capacité O², avant : 12 %. — Capacité O², après : 11,8 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 25 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 27 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 78,6.
— Capacité O², avant : 3,18 %. — Capacité O², après : 3,18 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 84,9. —
Capacité O², avant : 3,18 %. — Capacité O², après : 2,9 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,08.

SERUM HOMME NORMAL (Fracture consolidée)

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 22 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 25 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 54,18.

— Capacité O², avant : 4,06 %. — Capacité O², après, 4 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 50. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 61,57.

— Capacité O², avant : 4,06 %. — Capacité O², après : 4,1 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,13**.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 35 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 36 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 36,8.

— Capacité O², avant : 9,5 %. — Capacité O², après : 9,5 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 72. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 44,3. —

Capacité O², avant : 8,13 %. — Capacité O², après : 8,15 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,20**.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 22 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 30 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25,58.

— Capacité O², avant : 8,60 %. — Capacité O², après : 8,50 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 60. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 34,88.

— Capacité O², avant : 8,66 %. — Capacité O², après : 8,66 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,20**.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 41 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 52 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 82. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 69,08.

— Capacité O², avant : 5,935 %. — Capacité O², après : 5,935 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 104. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 87,61.

— Capacité O², avant : 5,935 %. — Capacité O², après : 5,935 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,26**.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 15 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 21 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 30. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 48,23.

— Capacité O², avant : 3,163 %. — Capacité O², après : 3,15 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 67,62.

— Capacité O², avant : 3,163 %. — Capacité O², après : 2,9 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,40**.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 19 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 29 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,54.
— Capacité O², avant : 10,83 %. — Capacité O², après :
11 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 58. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,71.
— Capacité O², avant : 11,73 %. — Capacité O², après :
11,73 %.

*Intensité respiratoire du Sérum Normal/Intensité respiratoire
au Sérum physiologique = 1,48.*

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 58 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 62 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 116. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 66,36.
— Capacité O², avant : 8,74 %. — Capacité O², après :
8,76 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 124. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 70,93.
— Capacité O², avant : 8,74 %. — Capacité O², après :
8,74 %.

*Intensité respiratoire du Sérum normal/Intensité respira-
toire du Sérum physiologique = 1,70.*

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 21 mm.

Cuve II. — Sérum Normal ; dénivellation 35 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 44,6.
— Capacité O², avant : 4,7 %. — Capacité O², après :
5 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 70. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 77,7.
— Capacité O², avant : 4,5 %. — Capacité O², après :
4 %.

Intensité respiratoire du Sérum Normal/Intensité respira-
toire du Sérum physiologique = 1,72.

SERUM HOMME NORMAL

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 31 mm.

Cuve II. — Sérum normal ; dénivellation, 39 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consomme : 62. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 19,01.
— Capacité O², avant : 11,30 %. — Capacité O², après :
11,31 %.

SERUM NORMAL

O² Consommé : 78. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25,79.
— Capacité O², avant : 11,32 %. — Capacité O², après :
11,30 %.

Intensité respiratoire du sérum normal/Intensité respiratoire
du sérum physiologique = 1,88.

SERUM FEMME DE 24 ANS

Sclérose en plaques

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 15 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 17 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 30. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 47,31.
— Capacité O², avant : 3,17 %. — Capacité O², après :
2,99 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 34. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 53,62.
— Capacité O² avant : 3,17 %. — Capacité O², après :
3,17 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respi-
ratatoire du sérum physiologique = **1,13**.

SERUM FEMME DE 27 ANS

Sclérose en plaques

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 31 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 43 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 62. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 71,26.
— Capacité O², avant : 4,35 %. — Capacité O², après :
4,40 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 86. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 98,17.
— Capacité O², avant : 4,35 %. — Capacité O², après :
3,9 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respi-
ratatoire du sérum physiologique = **1,37**.

SERUM HOMME DE 45 ANS

Cancer de l'estomac

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 16 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 27 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 32. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 17,07.
— Capacité O², avant : 9,37 %. — Capacité O², après :
9,37 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 28,81.

— Capacité O², avant : 9,37 %. — Capacité O², après : 9,3 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,10.

SERUM HOMME DE 53 ANS

Néoplasme de la langue

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 70 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 91 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 140. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 111,1.

— Capacité O², avant : 6,3 %. — Capacité O², après : 7,1 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 182. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 154,7.

— Capacité O², avant : 5,85 %. — Capacité O², après : 5,47 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,39.

SERUM HOMME DE 65 ANS

Néoplasme de l'amygdale

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 37 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 59 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 74. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 115,62.

— Capacité O², avant : 3,2 %. — Capacité O², après : 3,7 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 118. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 184,3.

— Capacité O², avant : 3,2 %. — Capacité O², après : 3 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,59.

SERUM FEMME DE 63 ANS

Ostéomallacie

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 21 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 17 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 42. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 28,80.

— Capacité O², avant : 7,29 %. — Capacité O², après : 7,31 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 34. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 24,63.

— Capacité O², avant : 6,90 %. — Capacité O², après : 6,90 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 0,85.

SERUM HOMME DE 47 ANS

Manifestations ostéo-articulaires diffuses.

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 19 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 27 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 38. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 25,95.

— Capacité O², avant : 7,32 %. — Capacité O², après : 7,3 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 44. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 30,66.

— Capacité O², avant : 7,32 %. — Capacité O², après : 7,32 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,18.

SERUM HOMME DE 37 ANS

Maladie de Parkinson

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 28 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 38 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 56. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 23,74.
— Capacité O², avant : 11,79 %. — Capacité O², après : 11,33 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 76. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 32,70.
— Capacité O², avant : 11,61 %. — Capacité O², après : 11,5 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,37.

SERUM HOMME DE 22 ANS

Troubles endocriniens et ectopie testiculaire

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 34 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 49 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 68. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 68,13.
— Capacité O², avant : 4,99 %. — Capacité O², après : 4,09 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 98. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 120.
— Capacité O², avant : 4,084 %. — Capacité O², après : 4,1 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,73.

SERUM HOMME DE 35 ANS

Diabétique ; albuminurique

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 24 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 31 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 48. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 33,42.
— Capacité O², avant : 7,32 %. — Capacité O², après : 7,3 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 62. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 43,17.
— Capacité O², avant : 7,32 %. — Capacité O², après : 7,32 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,29**.

SERUM FEMME DE 70 ANS

Diabétique : Glucose : 18 gr. par 24 h.

Albumine. Urée : 0 gr. 47

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 38 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 34 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 76. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 93,43.
— Capacité O², avant : 4,075 %. — Capacité O², après : 4,075 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 68. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 83,44.
— Capacité O², avant : 4,075 %. — Capacité O², après : 4,075 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **0,89**.

SERUM HOMME DE 63 ANS

Diabétique. Néphrite

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 37 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 42 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 74. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 69,15,
— Capacité O², avant : 5,35 %. — Capacité O², après : 5,3 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 84. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 84,84.

— Capacité O², avant : 4,95 %. — Capacité O², après : 5 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **1,23**.

SERUM HOMME DE 38 ANS

Urée : 1,23 0/00

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 33 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 23 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 66. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 23.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 14,33 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 46. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 16.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 14,4 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **0,70**.

SERUM HOMME DE 45 ANS

Urée. Néphrite

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 33 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 30 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 66. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 23.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 14,33 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 60. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 20,94.
— Capacité O², avant : 14,33 %. — Capacité O², après : 14,33 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = **0,91**.

SERUM HOMME DE 62 ANS

Néphrite. Syndromes douloureux épigastriques

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 26 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 27 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 52 . — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 47,48.

— Capacité O², avant : 5,475 %. — Capacité O², après : 5,475 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 54. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 49,31.

— Capacité O², avant : 5,475 %. — Capacité O², après : 5,475 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,04.

SERUM HOMME DE 48 ANS

Néphrite aiguë. Urée : 1,24

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 42 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 48 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 84. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 99,40.

— Capacité O², avant : 8,45 %. — Capacité O², après : 7,92 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 96. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 113,60.

— Capacité O², avant : 8,45 %. — Capacité O², après : 8,7 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité respiratoire du sérum physiologique = 1,14.

SERUM HOMME DE 54 ANS

Néphrite. Azotémie : 0,90

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 39 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 59 mm.

J.

7 bis

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 78. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 20,40.
— Capacité O², avant : 19,8 %. — Capacité O², après :
19,37 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 118. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 30,92.
— Capacité O², avant : 19,8 %. — Capacité O², après :
19 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité res-
piratoire du sérum physiologique = 1,51.

SERUM HOMME DE 26 ANS

Néphrose lipoïdique avec Néphrite

Métabolisme de base : 37,1. — Urée : 1,19 ‰. — Protéïnes
totales : 42 gr. — Cholestérol : 2,88. — Sérine : 16,64. —
Sérine/Globuline = 0,6. — Albumine : 11 gr. 20.

Cuve I. — Sérum physiologique ; dénivellation, 53 mm.

Cuve II. — Sérum pathologique ; dénivellation, 46 mm.

SERUM PHYSIOLOGIQUE

O² Consommé : 106. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 32,55.
— Capacité O², avant : 16,28 %. — Capacité O², après :
15,9 %.

SERUM PATHOLOGIQUE

O² Consommé : 92. — *INTENSITE RESPIRATOIRE* : 31.
— Capacité O², avant : 14,5 %. — Capacité O², après :
14 %.

Intensité respiratoire du sérum pathologique/Intensité res-
piratoire du sérum physiologique = 0,95.

Tous les sérums de sujets atteints de la maladie
de Basedow, ont été étudiés de la page 71 à la page 76.

Conclusion. — Nous voyons donc, d'après les expériences précédentes, que les chiffres obtenus avec les sérums humains normaux sont compris entre les limites extrêmes de 0.94 et 1.88. Nous voyons, d'autre part, que les chiffres obtenus avec les sérums pathologiques, varient entre les limites extrêmes de 0.70 et 1.73.

Ces chiffres se trouvent donc sensiblement dans les limites des sérums normaux. Il semble donc bien que le fait pathologique ne modifie pas l'action des sérums sur l'intensité respiratoire des hématies nucléées dans les affections que nous avons étudiées. Mais, toutefois, nous faisons des réserves pour les maladies que nous n'avons pas encore pu étudier par suite des hasards de la clientèle hospitalière, et tout particulièrement pour la maladie d'Addison que nous nous proposons d'étudier ultérieurement.

Il faut cependant remarquer que dans la très grande majorité des cas examinés, les intensités respiratoires obtenues avec les sérums humains sont supérieures à celles obtenues avec la solution isotonique de NaCl.

Nous pensons que ceci peut s'expliquer par la présence des protéines du sérum qui interviennent certainement — et que, d'autre part, l'équilibre ionique du sérum joue un rôle très important. Cette hypothèse coïncide d'ailleurs avec les résultats obtenus par Mlle Simone Pétel qui a vu que les hématies nucléées respirent plus dans la solution de Ringer, qui contient de nombreux ions, que dans la solution isotonique de NaCl.

TECHNIQUE

MESURE DES INTENSITÉS RESPIRATOIRES

Toute notre expérimentation a été faite sur un tissu dont la durée de vie, hors de l'organisme, est suffisamment longue pour permettre une mesure des échanges respiratoires, à savoir : les hématies.

Les hématies de mammifères, anucléées, sont assez peu favorables à cette mesure, car ce sont des cellules incomplètes qui ne respirent que très peu.

Au contraire, l'hématie d'oiseaux est une cellule entière nucléée, constituant une entité physiologique. L'animal que nous avons choisi est l'oie (*anser cinereus*). Sa taille permet des prises de sang à la fois fréquentes et abondantes, les ponctions sont faites à la veine de l'aile.

Nos mesures sont effectuées à l'aide de l'appareil de Warburg, tel qu'il est décrit par cet auteur. Il comporte :

1° un jeu de 6 ou 12 manomètres de Barcroft, tous identiques, gradués en millimètres, et remplis de li-

guide de Brodie (10.000 millimètres de ce liquide correspondent à une pression de 760 millimètres de Hg).

2° des cuves à respiration, adaptées à chaque manomètre par un ajustage émeri.

3° un dispositif spécial d'agitation qui assure, d'une part, l'homogénéité thermique dans un thermostat, et d'autre part, anime d'un mouvement de va et vient les cuves à respiration.

MODE OPERATOIRE

Il existe de nombreuses variantes de la technique de Warburg ; nous avons opéré comme suit :

1° Préparation des hématies

Immédiatement après avoir été ponctionné, le sang est défibriné par agitation avec des billes de verre, on obtient ainsi les hématies privées de la plus grande partie des leucocytes qui restent emprisonnés dans un réseau de fibrine. Les hématies sont alors lavées et centrifugées cinq ou six fois avec du sérum physiologique. Finalement, le culot de centrifugation est additionné du sérum ou de la solution que nous voulons étudier. On obtient, par agitation, l'émulsion des globules rouges sur laquelle seront effectuées nos mesures. Au préalable, cette émulsion est saturée d'oxygène (il ne faudrait pas confondre l'oxygénation du sang avec une respiration) par un séjour d'une demi-heure dans des tonomètres à atmosphère oxygénée,

agités dans un thermostat et maintenus à 38° ; cette agitation assure un contact parfait entre les hématies et l'oxygène.

2° Mesure

Les émulsions d'hématies ainsi préparées sont alors réparties dans les cuves à respiration. Ces cuves sont munies latéralement d'un godet contenant 0,25 cc. de lessive de soude, destinée à absorber le gaz carbonique dégagé au cours de la respiration. Les cuves sont ajustées et fixées aux manomètres, et l'atmosphère cuve-manomètre est saturée d'oxygène. Les manomètres sont alors adaptés au système agitateur au moyen d'une gaine de cuivre, et pendant 10 minutes, on laisse s'établir l'équilibre thermique. Ce temps écoulé, on note le niveau manométrique de chaque manomètre, puis on interrompt la communication entre l'atmosphère et la branche manométrique reliée à la cuve à respiration.

Pendant une heure, à partir de ce moment, on note de quart d'heure en quart d'heure, les dénivellations manométriques, en veillant à ce que la température reste inchangée. Les niveaux manométriques étant chaque fois ramenés au niveau initial, sur l'autre branche, on note une dénivellation totale de h millimètres, correspondant à la quantité d'oxygène absorbée durant une heure.

3° Causes d'erreurs

a) *Température.* — Cet appareil présente une ex-

trême sensibilité aux variations thermiques ; aussi, pour être sûr de faire les lectures à la même température, nous avons l'habitude d'employer un manomètre et une cuve fonctionnant à blanc, qui nous servent de thermo-baromètre.

b) *Fermentations microbiennes.* — Des bactéries pourraient peut-être se développer dans les cuves à respiration ; elles seraient une cause d'erreur, car elles nécessiteraient pour leur développement une quantité d'oxygène qui n'intervient pas dans les échanges respiratoires des hématies. Nous parons à cette cause d'erreur en n'employant que des cuves stérilisées pendant une heure à 140°.

c) *Formation de Méthémoglobine.* — La formation de méthémoglobine entraînerait une consommation exagérée d'oxygène ; mais d'une façon générale, en employant un matériel extrêmement propre, cette cause d'erreur n'intervient pas. Toutefois, vérification en est faite, à chaque expérience, par un dosage de l'oxygène total, avant et après, par l'appareil de Haldane ; on doit trouver des valeurs identiques ou très voisines. Seules, les expériences satisfaisant à cette condition sont retenues.

Cette détermination de la capacité oxygénée totale est d'ailleurs employée dans les calculs de l'intensité respiratoire ; elle est, en effet, un reflet exact de la quantité d'hémoglobine physiologiquement active, existant dans le milieu. Cette façon de calculer est aussi précise et aussi significative qu'une numération globulaire.

4° Etalonnage de l'appareil

Pour la simplification des calculs ultérieurs, il est nécessaire d'établir la constante de chaque manomètre accompagné de sa cuve.

Au début de l'expérience, les pressions s'exerçant sur les deux branches manométriques sont identiques et égales à la pression atmosphérique P . A la fin de l'expérience, il y a une diminution de pression du côté de la cuve égale à h (dénivellation en millimètres), la pression finale est donc $P - h$.

Si l'on admet que :

V_g = volume total en mm^3 de la cuve jusqu'au ménisque du liquide manométrique,

V_f = volume total en mm^3 du liquide introduit dans la cuve,

T = température absolue de l'expérience,

α = coefficient d'absorption de l'oxygène = 0,024,

P_0 = pression normale,

la diminution du volume gazeux dans l'atmosphère du récipient est :

$$\left[\frac{P}{P_0} \times \frac{273}{T} \times V_g \right] - \left[\frac{P - h}{P_0} \times \frac{273}{T} \times V_g \right]$$

soit :

$$\frac{h}{P_0} \times \frac{273}{T} \times V_g \quad (1)$$

La quantité de gaz disparue dans le liquide est :

$$\frac{h}{P_0} \times V_f \times \alpha \quad (2)$$

La quantité de gaz absorbée, X est donc égale à la somme de (1) et (2), soit :

$$X = h \left[\frac{Vg \times 273/T + Vf \alpha}{Po} \right]$$

l'intensité respiratoire devient donc :

$$X = h \left[\frac{Vg \times 273/T + Vf \alpha}{10.000} \right]$$

On détermine la quantité entre crochets, une fois pour toute, pour chaque récipient ; on a ainsi la constante K qui est égale à 2. Le calcul de la quantité d'oxygène absorbée est donc ramené à la formule qui suit :

$$X = h \times k$$

5° Calculs

X représente la quantité d'oxygène absorbée en une heure par 2 cc. d'émulsion de globules rouges. Cette quantité est alors rapportée à la capacité oxygénée totale de 1 cc. de cette même émulsion.

La formule de l'intensité respiratoire devient donc :

$$I = \frac{X}{2 \times \text{cap. ox. de 1 cc.}}$$

CONCLUSIONS

Nous avons essayé l'action d'un certain nombre d'agents sur la respiration des globules rouges nucléés d'oiseaux. La cellule que nous avons ainsi choisie est une cellule normale puisque complète, mais qui est dépourvue de toute influence neurovégétative. Elle permet de déceler exactement les actions des divers agents étudiés en dehors de toute influence nerveuse.

Nous avons étudié successivement :

1° — L'action de l'iodure de potassium et nous avons vu qu'utilisé à petites doses la respiration est diminuée, alors qu'utilisé à grosses doses elle est augmentée. Nous rapprochons ces résultats de ceux obtenus *in vivo* par d'autres auteurs. En outre, nous les opposons à ceux que nous obtiendrons avec la thyroxine et nous en concluons que la thyroxine agit en tant que molécule complexe et non en tant que simple transporteur d'iode.

2° — L'acide ascorbique agit directement en augmentant la respiration des globules.

3° L'adrénaline et l'acétylcholine augmentent la

respiration des globules. Nous montrons par là que ces deux médiateurs neuro-végétatifs provoquent au niveau du tissu les réactions chimiques nécessaires à la production de l'énergie indispensable aux réalisations mécaniques ou sécrétoires déclenchées par l'excitation nerveuse.

4° — La thyroxine n'a aucune action sur la respiration des globules. Nous serions tenté de penser qu'elle agit dans l'organisme vivant par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, cependant, contre cette opinion, nous sommes obligés d'apporter quelques arguments cliniques et de citer un certain nombre d'observations. Sur ce point, nous évitons de conclure, nous réservant de poursuivre ultérieurement la recherche de la solution de ce problème.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
PIÉRY

Vu et permis d'imprimer,

LYON, le 20 Juin 1939.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
LIRONDELLE

BIBLIOGRAPHIE

- AGREL (M). — Etude expérimentale des effets de l'acétylcholine sur l'appareil cardio-vasculaire et l'équilibre glycémiq. *Thèse Pharm.*, 1938.
- BACQ (Z.-M.). — La transmission chimique des Influx dans le système nerveux autonome. *Ergeb. der Physiol.*, 1935, **37**, 82-185.
- BACQ (Z.-M.). — Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. Les propriétés biologiques et physico-chimiques de la sympathine comparées à celles de l'adrénaline. *Arch. Internat. Physiol.* 1933 h., **167**, 36.
- BACQ (Z.-M.) et ROSENBLUETH (A.). — The action of calcium and potassium ions on the mictitating membrane, the adrenal medulla and the nonpregnant uterus of the cat. *Amer. S. Physiol.*, 1934, **46**, 108.
- BLANCHARD (L.), SIMONNET (H.), PENAU (H.). — Le problème des glandes à sécrétion interne. La thyroïde. *Les presses univers. de France*, Paris, 1931, 1 vol., 400 p.
- BRAUN (L.). — Das Tyreotisch Herz. *Ztschrft. fur exper. med.*, 1929, **68**, 106 à 115.
- BROWN (G.-L.), AND W. FELDBERG. — Effect of Potassium chloride on a Sympathetic ganglion. *J. of Physiol.*, 1935, **12** P., 84.
- CANNON (W.-B.) et BACQ (Z.-M.). — Sur le passage dans le sang d'une substance active au cours de la stimulation sympathique des muscles lisses. *Ann. de Physiol.*, 1931 b, **173**, 7.
- CARÖ (L. de) et CIANI (M.). — Oxydationsschutz der Ascorbinsäure durch tierisches gewebe. *Z. Physiol. Chem.*, 1934, t. **228**, 13 à 24.

- CORDIER (V.), ENSELME (J.). — Les troubles des oxydations en pathologie médicale. *Biologie Médicale* 1939. (Sous presse.)
- COSTA (A.-C.) DA. — La doctrine du transport humoral des excitations nerveuses et l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.* Paris, 1927, **883**, 97.
- DALE (H.-H.). — Action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J. of Pharmacol.*, 1914, **147**, 6.
- DALE (H.-H.) AND H.-W. DUDLEY. — Enthält das normale Blut Aecyl-cholin ? (Mit Berücksichtigung der Arbeit von Kapfhamaner und Bischoff). *Z. physiol. Chem.*, 1931, **85**, 198.
- DALE (H.-H.) AND W. FELDBERG. — The chemical transmitter of effects of the gastric vagus. *J. of Physiol.*, 1933, **16** P., 80.
- EULER (U.-S.-V.). — Bestimmung von Adrenaline und Thyroxine in Blut. *Arch. f. exper. Path.*, 1933, **186**, 171.
- FISCHER (M.). — Die oxydation der Ascorbinsäure durch peroxydatische system. Die Wirkung der Hämoglobin derivative auf die Ascorbinsäure. *Biochem. Z.*, 1937, t. **292**, 271, 275.
- GLEY (E.). — Traité élémentaire de Physiologie. *Le système nerveux autonome*, Paris 1928. 2 vol. t. II. 972.
- GRANIT (R.) und BOUSDORFF (B.-V.). — Zur Kenntniss der humoral übertragbaren Herzvaguswirkung. I. Skand. *Arch. Physiol.* 1937 a, **249**, 51.
- GREMELS (H.), UND ZIRMITZ (F.). — Über die Stoffwechselsteuerung durch Vagus und Sympathicus. *Arch. für experim. Path.* 1938. **188**, 78 à 109.
- HANSEN (K.), U. RECH (W.). — Über humorale Herznervenzirkung. *Z. Biol.* 1932. **191**, 92.
- HERMANN (H.) et MALMEJAC (J.). — A propos du transport humoral de l'excitation nerveuse. Existe-t-il une substance cardiomodératrice vagale chez la tortue ? *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1927. **832**, 96.
- HILDEBRANDT (F.). — Über die Wirkung des Thyroxins und Kleinster Iodmengen auf den Stoffwechsel. *Arch. für experim. Pathol.*, 1923, **96**, 292 à 304.

- HILDERBRANDT (F.) und NISHIURA. — Über die Wirkung von Phosphor und Arsen auf den Gassstoffwechsel. *Arch. für experim. Pathol.*, 1924, **101**, p. 160 à 168.
- HOWELL (W.-H.). — Vagus inhibition of the heart in its relation to the inorganic salts of the blood. *Amer. J. Physiol.*, 1906, **280**, 105.
- HOWELL (H.-W.) and DUKE (W.-W.). — The effect of vagus inhibition on the out put of potassium from the heart. *Amer. J. Physiol.*, 1908, **51**, 21.
- LEHMANN (G.). — Über einen möglichen humoralen Wirkungsmechanismus bei Reizung Sympatischer Nerven zu den Musklen. *Z. Biol.*, 1932. 391, 92.
- LEMBERG (R.), CORTIS-JONES (B.) et NORRIE (M.). — Coupled oxidation of Ascorbic Acid and Heomochromogens. *Bioch. J.* 1938, t. **32**. 140 à 170.
- LOEWI (O.). — Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch. f. Physiol.*, 1921. **189**, p. 239 à 242.
- LOEWI (O.) und NAVRATIL (E.). — Über humorale Übertragbarkeit der Harznervenwirkung. X Mitteilung Über das Schicksal des Vagusstoff. *Pflügers Archiv. f. Physiol.*, 1926, **214**, 678 à 688.
- LOEWI (O.) und NAVRATIL (E.). — Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. MITTEILUNG (XI). — Über den Mechanismus der Vaguswirkung von Phystigmin und Ergotamin. *Pflügers Archiv. f. Physiol.*, 1926. **214**, 689 à 696.
- MANCEAU (P.), POLLICARD (A.) et FERRAND (M.). — Remarques sur le dosage chimique de l'acide ascorbique. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1936, t. **18**. 1369 à 1386 et 1623 à 1634.
- MAWSON (C.-A.). — The influence of animal tissues in the oxydation of ascorbique acid. *Biochem. J.* 1935, t. **29**. 569 à 579.
- PARISOT (J.), RICHARD (G.) et SIMONIN (P.). — Le réflexe oculo-cardiaque dans l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie expérimentale chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1932. **1**. p. 593.
- Mlle PETEL (S.). — Contribution à l'étude de la respiration des hématies (Technique de Warburg). Application à l'Hydrologie. *Thèse Pharm.*, Lyon 1937.

- PETERSON (Anne) (M.-S.), and WALTER (Will) (M.-D.). — Basal Metabolism and ideal weight and pulse ratios. *journal. medic. assoc.*, 1922. 1. **1**. p. 341.
- PIERY (M.), ENSELME (J.), PETEL (S.). — Recherches au sujet de l'influence des eaux minérales sur la respiration tissulaire. Constitution d'un système de recherches au moyen de la technique de Warburg. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1937, t. **205**, 1446.
- Recherche au sujet de l'influence des eaux minérales sur la respiration tissulaire. Rôle des ions potassium et des ions ferriques. Action d'une eau minérale ferrugineuse. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1938, t. **206**, 1685.
- Recherches au sujet de l'influence des eaux minérales sur la respiration tissulaire. Rôle des ions Ca^{++} , Ng^{++} et Na^{+} . *C. R. Acad. Sc.*, 1938, **206**, 129 à 131.
- READ (J.-M.), (M.-S.), (M.-D.). — Correlation of basal metabolic rate with pulse rate and puls pressure. *Jour. medic. association*, 1922, 1, **II**, p. 1887.
- STURGIS (Cyrus C.) et TOMPKINS (Edna H.). — A study of the correlation of the basal metabolism and pulse rate in patients with hyperthyroidism. *Arch. of Internal, Medicine*, 1920, **2**, p. 467.
- SZENT-GYÖRGYI (A.). — L'acide ascorbique. *Bul. Soc. chim. biol.*, 1933, t. **25**, 694.
- THORNTON (J.-W.). — The liberation of actylcholine at vagus nerve endings in isolated perfused lungs. *J. of Physiol.*, 1934, **14**, p. 82.
- TRINTIGNAC (P.). — Les réactions de l'ossification à diverses influences expérimentales (Eaux minérales, acide ascorbique, transplants, infection, régime carné). *Thèse Pharmac.* 1939.
- VIALE (G.). — Préexistence d'une substance vagotrope dans le sang, la lymphe et le liquide céphalorachidien et son identité probable avec la substance vagale de Loewi. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1929, **118**, 100.
- VINCENT (D.). — L'acétylcholine et son rôle dans l'organisme animal. *Thèse Science*, Lyon 1938.
- WOODHOUSE (D.-L.). — The action of ascorbic acid on tumour metabolism. A preliminary note on the effects observed following injections into mice with tar — induced neoplasm. *Biochem. J.* 1934, t. **28**, 1974 à 1976.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	7
Les facteurs de l'oxydation.	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Action des transporteurs d'hydrogène sur les globules rouges nucléés.</i>	13
Evolution de l'acide ascorbique en solution.	16
Evolution de l'acide ascorbique au contact du sang.	20
L'acide ascorbique et les tumeurs.	25
Etudes personnelles concernant l'acide ascorbique.	27
CHAPITRE II. — <i>Rôle oxydant des ions.</i>	31
Action de l'ion iode sur les échanges respiratoires tissulaires.	32
CHAPITRE III. — <i>Les médiateurs chimiques dans la transmission des influx dans le système nerveux autonome.</i>	36
A). Le médiateur acétyl cholinique.	38
B). Le médiateur adrénalinique.	47
C). Répartition des fibres adrénergiques.	52
CHAPITRE IV. — <i>Action des extraits thyroïdiens et de la thyroxine sur les échanges cellulaires.</i>	62
Respiration des globules rouges nucléés en présence de thyroxine	63
Action de la thyroxine et des extraits thyroïdiens sur un organisme total.	66
Action des extraits thyroïdiens après passage dans le corps d'un animal	68
Rôle du système neuro-végétatif.	77
CHAPITRE V. — <i>Action des sérums normaux et pathologiques sur la respiration des hématies nucléées.</i>	87
Technique.	102
CONCLUSIONS.	109
BIBLIOGRAPHIE.	111

IMPRIMERIE
DU
SALUT
PUBLIC
LYON
